



HAL
open science

Lymphomes cérébraux primitifs : étude de 60 cas en Picardie

Magalie Joris

► **To cite this version:**

Magalie Joris. Lymphomes cérébraux primitifs : étude de 60 cas en Picardie. Hématologie. 2015.
dumas-01291572

HAL Id: dumas-01291572

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01291572>

Submitted on 21 Mar 2016

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

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



FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

Année 2015

Thèse n°2015-114

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité médicale Hématologie clinique

Par **Magalie JORIS**

Présentée et Soutenue publiquement le 23 septembre 2015

**LYMPHOMES CEREBRAUX PRIMITIFS : ETUDE DE 60 CAS
EN PICARDIE**

Président du jury et Directeur de thèse : Pr Jean-Pierre MAROLLEAU

Membres du jury : Pr Henri SEVESTRE

 Pr Michel SLAMA

 Pr Jean-Marc CONSTANS

 Dr Pierre MOREL

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Hématologie, transfusion)

Chef du service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire

Oncopôle

Pour avoir encadré ce travail, pour ses conseils et son écoute bienveillante.

A Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Professeur d'Anatomie et Cytologie Pathologique à l'UFR de Médecine d'Amiens

Chef du service d'Anatomie et Cytologie Pathologique du CHU d'Amiens Picardie

Adjoint au chef de l'Oncopôle

Pour m'avoir permis de réaliser ce travail en collaboration avec son service.

A Monsieur le Professeur Michel SLAMA

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Réanimation médicale)

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Pour avoir accepté de juger ce travail et pour m'avoir ouvert les portes de la réanimation médicale

A Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Pour avoir accepté de juger ce travail

A Monsieur le Docteur Pierre MOREL

Praticien Hospitalier, service d'hématologie clinique

Pour avoir accepté de juger ce travail, pour ses conseils en matière de statistiques et pour son expérience dans le domaine des pathologies lymphoïdes

A Bruno ROYER, pour ses coups de gueule, pour son soutien dans mon calvaire beauvaisien, pour lui tout simplement !

A Anne PARCELIER, pour nos déjeuners hebdomadaires du mercredi à la cafet' de Beauvais et parce que c'est un plaisir de travailler avec elle.

A Bérangère GRUSON, Amandine CHARBONNIER et Delphine LEBON, parce qu'elles préfèrent les cellules avec des grains mais je les aime bien quand même !

A Jean-François CLAISSE, Jean-Claude CAPIOD et Éric GUIHENEUF pour m'avoir accueillie au laboratoire et avoir tenté de m'apprendre les rudiments de la cytologies et de la cytométrie en flux.

A Caroline DELETTE parce que je lui dois beaucoup depuis ce semestre passé ensemble il y a déjà 4 ans...

A Sarah IVANOFF, Déborah ASSOUAN et Candice CAROLA parce que vous êtes des co-internes très arrangeantes et je ne vous en remercierai jamais assez.

A Audrey ALEME pour m'avoir fait une petite place dans son bureau pour travailler sur cette thèse.

A Julien MAIZEL pour me faire profiter de son expérience de la réanimation des patients d'hématologie.

A mes co-internes de réanimation médicale grâce à qui grossesse et réanimation ont pu faire bon ménage...

A mes parents à ma grand-mère qui ont fait de moi ce que je suis...

A Julie, Bénédicte et Louise mes petites sœurs...

A mes beaux-parents pour leur gentillesse et leur disponibilité.

A mon fils Gabriel, parce que c'est un bébé parfait et qu'il m'a laissé écrire cette thèse pendant mon congé maternité.

A Gautier, merci d'être là et d'être toi tout simplement...

RÉSUMÉ

Introduction. Les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) sont particulièrement agressifs. Leur prise en charge repose sur la chimiothérapie avec de fortes doses de Méthotrexate et l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou la radiothérapie encéphalique. Leur pronostic reste sombre avec un grand nombre de patients réfractaires ou en rechute précoce. L'objectif de cette étude est de caractériser les cellules tumorales et leur micro-environnement et d'identifier les facteurs pronostiques clinico-biologiques de cette pathologie.

Matériel et méthodes. Tous les patients immunocompétents de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une biopsie cérébrale chirurgicale ou stéréotaxique au CHU d'Amiens entre janvier 2000 et janvier 2015 ont été inclus rétrospectivement, soit 60 patients. Les données cliniques, la prise en charge thérapeutique ainsi que la réponse au traitement ont été colligées. Les marqueurs tumoraux CD10, BCL6, BCL2, MYC, P53 ont été étudiés sur les prélèvements anatomopathologiques, de même que le CD68, CD163, CD3, CD4, CD8, FoxP3 pour les populations cellulaires du micro-environnement.

Résultats. L'âge <60 ans et le Performans Status <2 au diagnostic étaient associés à une plus grande probabilité d'obtenir une rémission complète (RC) ($p=0,0263$), à une meilleure survie globale (SG) ($p=0,0353$ et $<0,0001$) et survie sans progression (SSP) ($p=0,0219$ et $0,0002$). La réalisation d'une autogreffe ou de radiothérapie augmentent également la probabilité de RC ($p=0,0223$ et $0,0035$), la SG ($p=0,012$ et $<0,0001$) et la SSP ($p=0,0053$ et $<0,0001$). Parmi les marqueurs étudiés, seule l'expression de BCL6 par les cellules lymphomateuses était associée à une meilleure SG ($p=0,0414$).

Conclusion. La caractérisation des LCP et de leur micro-environnement reste délicate compte tenu de la faible quantité de tissu obtenu après biopsie stéréotaxique. D'autres études doivent être menées pour approfondir la connaissance des facteurs associés au pronostic des LCP.

Mots-clés : lymphomes cérébraux primitifs, micro-environnement, BCL6

ABSTRACT

Introduction. Primary Central Nervous System Lymphomas (PCNSL) are particularly aggressive subtype of non-Hodgkin Lymphoma. Treatment is based on chemotherapy with high-dose Methotrexate and dose-intensive chemotherapy consolidation with autologous stem cell transplantation for younger patients or radiation therapy for older. Prognosis remain poor with significant proportion of refractory patients or early relapses. The purpose of this study was to characterize the tumor cells and their microenvironment and to identify prognostic factors for PCNSL.

Materials and methods. 60 immunocompetent patients >18 years presenting with brain tumor which lead to brain surgical or stereotaxic biopsy at Amiens University Hospital between January 2000 and January 2015 were included. Clinical data, therapeutics administered and responses to treatment were recorded. Immunohistochemical staining for CD10, BCL6, BCL2, MYC, P53 were analyzed, such as CD68, CD163, CD3, CD4, CD8, FoxP3 cellular populations of the microenvironment.

Résultats. Age <60 years and Performans Status <2 at diagnosis were associated with higher probability to achieve complete remission (CR) ($p=0,0263$), with better overall survival (OS) ($p=0,0353$ et $<0,0001$) and better progression free survival (PFS) ($p=0,0219$ et $0,0002$). Autologous stem cell transplantation and whole brain radiation therapy get greater proportion of CR ($p=0,0223$ et $0,0035$), longer OS ($p=0,012$ et $<0,0001$) and PFS ($p=0,0053$ et $<0,0001$). Within all histological markers studied, only BCL6 expression was associated with improved OS ($p=0,0414$) but not PFS ($p=0,0817$).

Conclusion. PCNSL tumor cells and microenvironment are quite difficult to characterize because stereotaxic brain tumor biopsies bring small tissue sample and almost all of the tissue available is used for diagnosis. Further studies are needed to increase our knowledge of prognostic factors associated with this disease.

Key words : primary CNS lymphoma, microenvironment, BCL6

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
RESUME	5
ABSTRACT	6
TABLE DES MATIERES	7
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES ANNEXES	11
LISTES DES ABREVIATIONS	12
1. INTRODUCTION	14
1.1 Généralités sur les lymphomes	14
1.2 Présentation des lymphomes cérébraux	15
1.2.1 Définition et épidémiologie	15
1.2.2 Histopathologie et immunophénotype	16
1.2.3 Génétique moléculaire et profil transcriptionnel	16
1.2.4 Micro-environnement tumoral	17
1.2.5 Clinique	17
1.2.6 Imagerie	18
1.2.7 Bilan au diagnostic	18
1.2.8 Traitement	19
1.2.8.1 Radiothérapie encéphalique	19
1.2.8.2 Chimiothérapies	20
1.2.8.3 Immunothérapies	21
1.2.8.4 Autres molécules, perspectives thérapeutiques et essais en cours	22
1.2.8.5 Place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	22
1.2.8.6 Place de la chirurgie	25
1.2.8.7 Traitements de 2 ^{ème} ligne	25
1.2.9 Pronostic	26
1.3 Intérêt du développement de biomarqueurs pronostiques	27
1.4 Objectifs de l'étude	28

2. METHODOLOGIE	29
2.1 Recueil de données, critères d'inclusion	29
2.2 Immunohistochimie/marqueurs histologiques	29
2.3 Statistiques	30
3. RESULTATS	31
3.1 Caractéristiques des patients	31
3.2 Stratégie thérapeutique	31
3.3 Réponses, survie globale, survie sans progression	33
3.4 Etude des marqueurs histologiques de la population tumorale et des populations cellulaires du micro-environnement	34
3.5 Etude de la corrélation entre paramètres cliniques, survie globale et survie sans progression	36
3.6 Etude de la corrélation entre paramètres histologiques, survie globale et survie sans progression	42
3.7 Etude de l'association entre les différents facteurs cliniques et histologiques et l'obtention de la RC	45
4. DISCUSSION	47
4.1 Caractéristiques des cellules lymphomateuses dans les LCP	47
4.2 Les populations cellulaires du micro-environnement dans les LCP	48
5. CONCLUSION	51
6. BIBLIOGRAPHIE	52
7. ANNEXES	60

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Arbre décisionnel pour la prise en charge thérapeutique des LCP	26
Figure 2 : SG et SSP en fonction du score pronostic inspiré du MKSCC	37
Figure 3 : SG et SSP en fonction du délai de début de traitement	38
Figure 4 : SG et SSP en fonction de la réalisation de radiothérapie encéphalique	39
Figure 5 : SG et SSP en fonction de la réalisation d'une autogreffe de CSH	40
Figure 6 : SG et SSP en fonction de l'expression de BCL6	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales études prospectives dans les LCP	24
Tableau 2 : Caractéristiques des patients	32
Tableau 3 : Stratégie thérapeutique	33
Tableau 4 : Réponse et survie	34
Tableau 5 : Caractéristiques histologiques des cellules tumorales	35
Tableau 6 : Caractéristiques du microenvironnement tumoral	35
Tableau 7 : Synthèse des profils immunohistochimiques dans les différentes études	36
Tableau 8 : Facteurs cliniques influençant la SG en analyse univariée	41
Tableau 9 : Facteurs cliniques influençant la SSP en analyse univariée	42
Tableau 10 : Variables histologiques influençant la SG en analyse univariée	44
Tableau 11 : Variables histologiques influençant la SSP en analyse univariée	45
Tableau 12 : Association des différentes variables avec l'obtention de la RC	46

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Classification OMS 2008 des lymphomes	60
Annexe 2 : Fiche de recueil de données	61
Annexe 3 : Critères de réponse	62
Annexe 4 : SG et SSP en fonction de l'âge	62
Annexe 5 : SG et SSP en fonction du PS	63
Annexe 6 : SG et SSP en fonction de l'administration de Rituximab	63
Annexe 7 : Principaux protocoles de chimiothérapie conventionnelle des LCP	64
Annexe 8 : Principaux protocoles de chimiothérapie intensive	65

LISTE DES ABBREVIATIONS

ABC: activated B cell

AraC: Aracytine

BEAM: BCNU, Etoposide, Aracytine, Melphalan

CALGB: Cancer and Leukemia Group B

CG: centre germinatif

CHOP : Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicine, Prednisone

CSH: cellules souches hématopoïétiques

CYVE : Aracytine, Etoposide

DICV : déficit immunitaire commun variable

DLBCL: diffuse large B cell lymphoma

EBV : Epstein Barr Virus

FDG: fluorodeoxyglucose

FLIPI: follicular lymphoma international prognostic index

GCB: germinal center B cell like

GOELAMS: Groupe Ouest-Est d'étude des Leucémies Aigües et autres Maladies du Sang

G-PCNSL-SG1: German Primary CNS Lymphoma Study Group 1

HDMTX: high-dose méthotrexate

IELSG: International Extranodal Lymphoma Study Group

IHC: immunohistochimie

IPI: Index prognostic international

IRM : imagerie par résonance magnétique

IT : intrathécale

IV : intraveineux

LCP : lymphome cérébral primitif

LCR : liquide céphalo-rachidien

LF : lymphome folliculaire

LNH : lymphomes non hodgkiniens

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Clinical Center

PMBCL: primary médiastinal B cell lymphoma

PS: performans status

RC: rémission complète

R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicine, Prednisone

RCP: réunion de concertation pluridisciplinaire

R-MBVP: Rituximab, Méthotrexate, BCNU, VP16, Prednisone

R-MPV: Rituximab, Méthotrexate, Procarbazine, Vincristine

RP: rémission partielle

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

RTX: Rituximab

SCID: severe combined immune deficiency

SFGM-TC: Société Française de Greffe de Moëlle-Thérapie Cellulaire

SG: survie globale

SNC : système nerveux central

SSP: survie sans progression

TAMs: tumor associated macrophages

TBC: Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamide

TILs: tumor infiltrating lymphocytes

TMA: tissue micro-array

Treg : lymphocytes T régulateurs

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

1. INTRODUCTION

1.1 Généralités sur les lymphomes :

Les lymphomes sont des proliférations clonales malignes des tissus lymphoïdes. Ils sont séparés en lymphomes de Hodgkin et lymphomes non Hodgkinens (LNH) parmi lesquels on peut distinguer LNH B et T/NK selon la classification OMS 2008 (Annexe 1). L'incidence des lymphomes est en augmentation, ils représentent environ 4% des cancers chaque année et sont plus fréquents aux Etats-Unis, en Australie, Nouvelle Zélande, Europe de l'ouest que dans les pays émergents bien que certaines entités soient endémiques dans certaines régions du globe comme le lymphome de Burkitt en Afrique équatoriale. La présentation clinique est dominée par le syndrome tumoral des organes lymphoïdes mais peut être très variée compte tenu de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes. La majorité des lymphomes survient à partir de 50 ans et peut être liée à un terrain d'immunodépression. On note une prédominance masculine dans la plupart des lymphomes à l'exception des lymphomes folliculaires (LF) et des lymphomes primitifs du médiastin (PMBCL) qui sont plus fréquents chez la femme. Les cellules lymphoïdes ayant un fort potentiel migratoire, la notion d'extension ne peut se superposer à celles des autres cancers d'organes solides. Le diagnostic repose sur l'examen histologique en anatomopathologie d'une biopsie d'organe lymphoïde atteint qui met en évidence une prolifération désorganisant l'architecture tissulaire normale. Le traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie et l'immunothérapie, la chirurgie n'ayant aucune place dans la stratégie thérapeutique.

On compte un grand nombre d'entités au sein de la classification des lymphomes, ceux-ci tendent à mimer les différents stades de la différenciation lymphocytaire et cette spécificité est à la base de la nomenclature actuelle des lymphomes. Les lymphomes B matures représentent environ 90% des proliférations lymphoïdes. Les lymphomes folliculaire (LF) et les lymphomes diffus à grande cellules (DLBCL) sont les plus fréquents.. Les cellules B naïves sont des petits lymphocytes qui expriment souvent le CD5 circulant dans le sang périphérique et occupant les follicules primaires des organes lymphoïdes et la zone du manteau. A ce stade de différenciation normale on peut superposer le lymphome du manteau. Les cellules B ayant rencontré l'antigène vont se transformer, proliférer et maturer soit de manière indépendante des lymphocytes T en périphérie, soit de manière T dépendante et indépendante au niveau du follicule primaire pour former le centre germinatif (CG). A ce stade les cellules B (centroblastes) ont un fort potentiel prolifératif et expriment le CD10 et BCL6 ; leur équivalent pathologique correspond au DLBCL et au lymphome de Burkitt. Les centroblastes deviennent ensuite des centrocytes présents dans la zone claire du CG, ils n'expriment plus BCL6 mais expriment IRF4/MUM1

(centrocytes tardifs) et ré-expriment BCL2 ; à ce stade correspondent les LF, les lymphomes de la zone marginale, les lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) [1].

La dénomination de DLBCL recouvre plusieurs variants morphologiques, sous-groupes moléculaires et phénotypiques et des entités cliniques distinctes. Une subdivision immunophénotypique en 2 groupes centro-germinatif (GCB) et non centro-germinatif (non-GCB), basée sur l'expression d'une combinaison de marqueurs CD10, BCL6 et IRF4/MUM1 a été proposée [2]. Les cas CD10+ ou CD10-BCL6+IRF4/MUM1- sont considérés GCB, les autres non-GCB. Cette subdivision ne se superpose pas complètement à l'hétérogénéité observée au niveau du profil transcriptionnel et l'addition d'autres marqueurs comme BCL2 et la cycline D2 pourrait permettre de mieux caractériser les sous-types de DLBCL. Quoiqu'il en soit, même si cette hétérogénéité se traduit au niveau du pronostic qui apparaît meilleur pour les sous-types GCB, il n'y a pas encore à l'heure actuelle de stratégie thérapeutique consensuelle adaptée à cette stratification.

1.2 Présentation des lymphomes cérébraux :

1.2.1 Définition et épidémiologie :

Les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) sont une sous-catégorie particulièrement agressive de lymphomes non Hodgkiniens (LNH) caractérisés par un envahissement du cerveau, des nerfs crâniens, des leptoméniges, du liquide céphalo-rachidien (LCR), des structures intra-oculaires voire de la moelle épinière. Les LCP constituent environ 3% des tumeurs cérébrales et 1 à 3% des LNH selon les études, leur incidence tend à croître en particulier chez les personnes âgées de plus de 65 ans [3]. Il existe des facteurs de risque de développement des LCP notamment un état d'immunodéficience acquise (virus de l'immunodéficience humaine (VIH), immunosuppression post transplantation d'organe solides) ou congénitale (déficits immunitaires combinés sévères (SCID) ou commun variable (DICV), ataxie-télangiectasie, syndrome de Wiskott-Aldrich), cependant on constate que dans ces cas la lymphoprolifération est liée au virus d'Epstein Barr (EBV), quasiment 100% des LCP des patients porteurs du VIH sont induits par EBV alors que ce virus n'est que très rarement retrouvé chez les patients immunocompétents [4]. Par ailleurs, il a été décrit des facteurs protecteurs génétiques comme le polymorphisme c.2756A>G du gène de la méthionine synthase, enzyme impliquée dans le métabolisme des folates et liée à la méthylation de l'ADN et donc à son intégrité, qui est aussi un facteur protecteur du cancer colo-rectal et des LNH systémiques [5].

1.2.2 Histopathologie et immunophénotype :

Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique de la tumeur, cependant l'administration d'une corticothérapie antérieure à la biopsie et la réalisation de biopsies stéréotaxiques au cours desquelles seulement une faible quantité de matériel est prélevée peuvent limiter cette étude. En microscopie optique, on retrouve un infiltrat diffus de cellules lymphomateuses dans le parenchyme cérébral centré par des vaisseaux. Les LCP sont composés d'immunoblastes ou plus souvent de centroblastes autour de vaisseaux cérébraux de petit ou moyen calibre. Cet angiotropisme est une caractéristique importante des LCP et contribue à la rupture de la barrière hémato-encéphalique. Il peut exister un infiltrat de lymphocytes réactionnels, de macrophages, d'astrocytes et de cellules microgliales. Des zones de nécrose peuvent être présentes surtout chez les patients préalablement traités par corticoïdes. Il s'agit dans plus de 98% des cas de lymphomes B diffus à grandes cellules (DLBCL), plus rarement de lymphomes B à petites cellules ou folliculaires ; certains évoquent des lymphomes T ou NK cérébraux primitifs mais l'existence de ces entités est controversée. En immunohistochimie, les cellules lymphomateuses expriment les marqueurs B CD20, CD22, CD79a, l'expression du CD10 est retrouvée dans 10-20% des cas, BCL6 dans 60-80% et IRF4/MUM1 dans 90% [6].

Cet immuno-phénotype en plus de l'existence d'hypermutations somatiques du gène des immuno-globulines suggère une origine B activée (ABC : activated B Cell en opposition à GCB : germinal center B cell), cependant l'utilisation de l'algorithme de Hans n'est pas pertinent pour prédire la réponse des LCP [2].

1.2.3 Génétique moléculaire et profil transcriptionnel :

L'aberration génomique la plus fréquemment identifiée dans le LCP est une délétion en 6q21-25, dont le locus HLA. Des délétions homozygotes ainsi que des méthylations du gène de CDKN2A (régulateur du cycle cellulaire) ont été retrouvées dans environ 45% des cas et corrélées à un mauvais pronostic [7]. Parmi les gènes retrouvés en 6q, plusieurs ont été identifiés comme impliqués dans la physiopathologie des LCP comme PRDM1 (suppresseur de tumeur impliqué dans la différenciation des cellules B) [8], PTPRK (protéine tyrosine phosphatase impliquée dans la régulation de l'adhésion cellulaire) [9], TNFAIP3 (régulateur négatif de la voie NFκB) [10,11]. Il existe d'autres évidences en faveur d'une dérégulation de la voie NFκB, notamment des mutations de CARD11 [12], MALT1 [13], et MyD88 (jusqu'à 76% dans une série de 71 LCP récemment publiée en juin 2015) [14A, 14B] ; ces anomalies n'ont pas été reliées à un impact pronostic particulier. L'analyse mutationnelle des gènes encodant les composants de la voie de signalisation du BCR a montré des mutations fréquentes

(20%) de la région codant pour CD79B [15]. L'analyse comparative du profil transcriptionnel des LCP et des DLBCL systémiques a également permis de montrer une sur-expression relative de l'oncogène MYC dans les LCP [16]. Une étude comparative des miRNAs retrouve une surexpression de miRNAs impliqués dans la voie MYC (miR-17-5p, miR-20a, miR-9) [17]. Plusieurs études ont aussi montré une dérégulation de l'expression des PIM serine/thréonine kinases, ainsi que des mutations somatiques activatrices de PIM1 [16]. Une autre voie de signalisation qui semble importante à la survie cellulaire dans les LCP est la voie JAK/STAT. Les cellules lymphomateuses expriment l'IL10 et l'IL4 qui sont des médiateurs de survie via la voie de signalisation JAK/STAT, par ailleurs plusieurs études ont montré une expression et/ou une activation de STAT3 et STAT6 dans les LCP [16,18,19,20].

1.2.4 Micro-environnement tumoral :

Plusieurs études ont montré l'expression de CXCL12 et CXCL13 par le parenchyme cérébral dans les LCP, responsable d'un chimiotactisme vis-à-vis des cellules B [21,22,23]. Ces chemokines sont également potentiellement impliquées dans la survie des cellules tumorales via leur interaction avec les récepteurs CXCR4 et CXCR5. Bien que le SNC soit considéré comme un site immuno-privilegié, il existe des preuves d'une réaction inflammatoire importante en réponse à l'apparition de LCP notamment par la présence de macrophages activés et de lymphocytes T réactionnels [24]. L'infiltrat macrophagique a été étudié dans une étude qui montre un phénotype M2 CD68+CD163+ sans impact significatif sur la survie mais corrélé à l'activation de la phosphorylation de STAT3 dans les cellules lymphomateuses [19]. En ce qui concerne les lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs), il semblerait qu'il existe une prédominance de CD8+ qui s'accumulent dans les espaces péri-vasculaires alors que les CD4+ et les Treg seraient très peu représentés [25]. Les données de la littérature concernant le micro-environnement humoral et cellulaire des LCP sont somme toute assez pauvres ce qui justifie notre intérêt à tenter de mieux le caractériser.

1.2.5 Clinique:

L'âge médian au diagnostic est de 56 ans avec un sexe ratio homme : femme de 1,2-1,7 :1. Les symptômes les plus fréquents sont la dysfonction cognitive, le ralentissement psychomoteur, la désorientation et les signes neurologiques focaux reflétant la localisation de la ou des lésions alors que les céphalées, les crises comitiales, les paralysies des nerfs crâniens et signes d'hypertension intracrânienne sont moins fréquents. L'atteinte oculaire est présente dans 20% des cas et peut alors se manifester par un flou visuel, une baisse de l'acuité visuelle, des douleurs oculaires, des myodesopsies ou une photophobie [26].

1.2.6 Imagerie :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale avec injection de gadolinium est l'examen de référence. Elle met en évidence une lésion unique (60-70%) ou de multiples lésions (30-40%) prenant le contraste de manière intense et homogène sans nécrose (caractéristique qui distingue les LCP des glioblastomes), avec une réaction œdémateuse souvent discrète. Les lésions sont localisées au niveau des hémisphères cérébraux (38%), du thalamus (16%), du corps calleux (14%), péri-ventriculaire (12%), cérébelleuses (9%) [27,28]. Les séquences en diffusion peuvent être particulièrement utiles pour discriminer les LCP des autres tumeurs cérébrales.

La présence de signes cliniques et d'une imagerie évocatrice doit conduire à la réalisation, dans les plus brefs délais, d'une biopsie chirurgicale ou stéréotaxique de la ou des lésions afin d'obtenir une preuve anatomopathologique qui permettra de poser le diagnostic avant de compléter le bilan et d'entamer une prise en charge thérapeutique spécifique. Certaines situations particulières permettent de surseoir à la biopsie : la présence d'une atteinte méningée documentée en cytométrie de flux, ou la preuve d'une atteinte oculaire concomitante en cytométrie ou en anatomopathologie. Une fois les prélèvements à visée de documentation histologique ou cytologique réalisés, la première thérapeutique qui pourra être rapidement débutée est la corticothérapie à forte dose qui va permettre temporairement de contrôler la progression tumorale et d'améliorer la symptomatologie clinique. La spectrométrie permettrait de préciser la nature lymphomateuse de lésions évocatrices à l'IRM.

1.2.7 Bilan au diagnostic :

La réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien est nécessaire afin d'éliminer toute autre lésion systémique de même que la réalisation d'une biopsie ostéoméduleaire. Sur le plan biologique le bilan minimum comprend la réalisation des sérologies VIH, hépatite B et C et la quantification sérique de la lactate deshydrogénase (LDH). Compte tenu de la fréquence de l'atteinte ophtalmique, un fond d'œil doit être systématiquement réalisé au diagnostic. L'atteinte des leptoméninges est présente dans 15-20% des cas et justifie la réalisation d'une ponction lombaire avec analyse cytologique et en cytométrie de flux du LCR. Si possible, on peut réaliser un dosage de l'IL10 et de l'IL6 qui sont des critères diagnostics forts quand ils sont élevés. La place de la tomographie par émission de positron (PET-scanner) est mal définie mais pourrait être utile au diagnostic des atteintes testiculaires associées notamment [29]. Cependant une étude a montré une différence significative en terme de survie sans progression et de survie globale entre les patients présentant une captation du ^{18}F -fluorodeoxyglucose

(FDG) discrète à modérée caractérisée par un $SUV_{max} < 12$ et ceux avec un SUV_{max} élevé > 12 avec une médiane de survie de 26 vs 12 mois pour chaque groupe respectivement. La mise en évidence de cette valeur pronostique pose la question d'un intérêt éventuel du PET scanner dans le bilan d'évaluation initial [30].

1.2.8 Traitement :

1.2.8.1 Radiothérapie encéphalique:

La radiothérapie encéphalique est hautement efficace mais limitée par certains aspects notamment le risque de dissémination de lésions radiologiquement occultes en dehors du champ d'irradiation et une détérioration secondaire significative des fonctions cognitives en particulier chez les patients de plus de 60 ans. Historiquement, la radiothérapie est le premier traitement ayant permis une amélioration de la survie des patients présentant un LCP. Au début des années 1990, l'utilisation de la radiothérapie seule permettait d'obtenir des taux de réponse globale proches de 90%, malheureusement les rechutes étaient précoces avec une survie médiane de 12 à 16 mois selon les études et une survie à 2 ans de 28 à 40% [31,32]. Son utilisation consécutive à une chimiothérapie par Methotrexate à haute dose (HDMTX) est par la suite devenue un standard de prise en charge, permettant d'obtenir un taux de réponse globale de 69-87%, une SSP supérieure à 20 mois et une médiane de survie à 2 ans de 62-85% dans les différentes études publiées au début des années 2000. Compte tenu de la neurotoxicité de ce protocole, certains ont tenté de réduire la dose d'irradiation à 30 Gy ce qui permet de réduire la détérioration neuro-cognitive mais les résultats en terme de contrôle du LCP ont été décevants avec plus de rechutes et une survie globale plus courte [33]. Une étude plus récente de phase II a montré des résultats plus satisfaisant, 31 patients ont reçu une radiothérapie à dose atténuée de 23Gy après une induction par immunochimiothérapie de type R-MPV et avant une consolidation par HDARA, la SSP à 2 ans était de 77% et la SG à 5 ans de 80% avec une réduction significative de la neurotoxicité comparé à l'irradiation à 45Gy [34]. L'étude du G-PCNSL-SG-1 publiée en 2010 a quant à elle proposé de retarder l'administration de la radiothérapie à la rechute plutôt qu'en 1^{ère} RC, les patients qui n'étaient pas en RC après une première ligne de chimiothérapie par HDMTX étaient randomisés pour recevoir soit la radiothérapie soit de fortes doses de Cytarabine (HDARA). Malgré un bénéfice de la radiothérapie sur la SSP, celui-ci ne se traduit pas en SG [35]. Ces résultats ont par la suite été confirmés par d'autres études. Aujourd'hui les stratégies thérapeutiques impliquent des poly-chimiothérapies et immunothérapies plus ou moins autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en première ligne afin de se dispenser de la radiothérapie et de ses effets

délétères. Reste à évaluer la place de la radiothérapie stéréotaxique qui pourrait permettre d'obtenir la même efficacité sur des lésions uniques ou peu nombreuses et bien délimitées sans avoir les effets péjoratifs sur le reste de l'encéphale.

1.2.8.2 Chimiothérapie :

La chimiothérapie doit être considérée comme la première ligne de traitement pour tous les patients. Les drogues doivent passer la barrière hémato-encéphalique pour être efficaces, comme en témoigne l'échec de l'utilisation de protocoles de type CHOP comme dans les LNH systémiques. Les principales molécules utilisées sont le Méthotrexate et l'Aracytine ; d'autres molécules comme l'Ifosfamide, l'Etoposide, la Procarbazine, le Temozolomide, le Thiotepea et le Busulfan peuvent également être utilisées en association dans différents schémas thérapeutiques.

- Méthotrexate :

L'utilisation de HDMTX , antifolate et antimétabolite, est la base des protocoles de chimiothérapie utilisés à l'heure actuelle, cependant la dose optimale n'est pas clairement définie. Il existe pourtant un consensus selon lequel les doses doivent être supérieures à 3g/m². Une importante étude a montré que des doses intra-veineuses (IV) de 8g/m² sur 4h permettaient d'obtenir des taux cytotoxiques de MTX plus importants dans le sérum et le LCR à 48h et 72h que des injections intrathécales (IT) de MTX [36]. Une autre étude du MSKCC a montré que la suppression des injections IT de MTX n'affectait pas l'efficacité du traitement dès lors que les doses de MTX étaient supérieures à 3,5g/m² [37]. Le nombre de cycles optimal est aussi débattu, une étude a montré qu'au moins 4 cycles à 15 jours d'intervalle étaient nécessaires à l'obtention d'une rémission avant d'envisager un traitement de consolidation [38]. La majorité des équipes réalisent donc 6 à 8 cycles. A noter qu'il existe une toxicité importante liée à l'administration de HDMTX, notamment une néphropathie liée à la précipitation intra-tubulaire des métabolites du MTX qui peut être prévenue par une hyperhydratation et une alcalinisation des urines débutant au moins 4h avant la perfusion, jusqu'à élimination complète du MTX.

- Poly-chimiothérapies :

Le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a été le premier à proposer au début des années 2000 l'association du HDMTX à la Procarbazine et à la Vincristine (MPV) suivie de HDARA et de radiothérapie encéphalique permettant une nette amélioration des résultats avec une SSP médiane atteignant 24 mois [39]. Ce protocole a été largement adopté et une étude de phase II publiée en 2009 randomisant les patients sur l'administration ou non de HDARA (2g/m²) après

HDMTX a montré un taux de RC de 46% avec HD AraC contre 18% sans HD AraC, et une survie à 3 ans de 46% vs 32% respectivement. On note cependant que le bras HDMTX seul comportait des doses de 3,5g/m² toutes les 3 semaines, ce qui pourrait expliquer les mauvais résultats du bras contrôle, les patients ayant été probablement sous traités [40]. L'essai de phase III du G-PCNSL-SG-1 a également montré des résultats significativement meilleurs avec l'adjonction d'Ifosfamide 1,5g/m² sur 72h au HDMTX [35]. D'autres associations ont été proposées comme le protocole MATILDE avec HDMTX 3,5g/m² J1+ HD AraC 2g/m² x2 J2 + Idarubicine 15mg/m² J2 + Thiotepa 25mg/m² J3, 1 cycle/3 semaines mais au prix d'une morbi-mortalité importante jusqu'à 16% imposant une réduction des doses d'Aracytine, Idarubicine et Thiotepa à 1,7g/m² x2, 13 mg/m² et 20 mg/m² respectivement [41,42]. Plus récemment le CALGB a montré des résultats très prometteurs (taux de RC après induction 66%, SSP à 2 ans 57%, SSP médiane 4 ans) avec une chimiothérapie d'induction comprenant des HDMTX 8g/m²/4h à J1 + Rituximab 375mg/m² à J3 + Temozolomide 150 mg/m² per os (PO) J7-J11 pendant 4 cycles toutes les 2 semaines suivis d'une chimiothérapie intensive de consolidation par Etoposide 40mg/kg IV continue sur 96h + HD AraC 2g/m²/2h toutes les 12h x 8 doses [43]. Le rationnel pour l'utilisation de ces molécules étant une meilleure tolérance du Temozolomide comparé à la Procarbazine et une efficacité démontrée de l'Etoposide sur différents types de tumeurs cérébrales et atteintes du SNC au cours des leucémies lymphoïdes.

1.8.2.3 Immunothérapies :

- Rituximab IV :

Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui a largement fait ses preuves dans les LNH B systémiques. Le poids moléculaire de cette molécule ne permet pas son passage de la barrière hémato-encéphalique, et moins de 1% des concentrations systémiques sont retrouvées dans le compartiment méningé [44]. Néanmoins certains ont démontré une certaine efficacité en association à la chimiothérapie initiale, période à laquelle les lésions lymphomateuses peuvent être à l'origine d'une disjonction de la barrière [45]. Plusieurs études concernant l'association du Rituximab à la chimiothérapie sont encore en cours et son utilisation en association à la chimiothérapie conventionnelle n'est pas encore recommandée en dehors des essais cliniques [46].

- Rituximab IT :

Le Rituximab a été testé en monothérapie et en association au MTX IT dans deux essais de phase I. Des doses de 10 et 25mg ont été testées et ont été bien tolérées avec une certaine

efficacité sur les localisations méningées, intra-oculaires et les petites lésions parenchymateuses <2cm. On constate un effet additif ou synergique avec le MTX. Les injections IT/intra-ventriculaires peuvent être utiles en cas d'atteinte méningée importante. Les études montrent une concentration méningée de Rituximab satisfaisante avec ce mode d'administration. Il a montré qu'il pouvait permettre d'obtenir une réponse chez des patients réfractaires au traitement par HDMTX et MTX IT et RTX IV. L'efficacité du RTX est encore soutenue par la démonstration de l'activation de la cascade du complément dans le LCR après administration et par la preuve de la pénétration dans le tissu cérébral [47,48,49].

1.8.2.4 Autres molécules, perspectives thérapeutiques et essais en cours :

En dépit de ces avancées thérapeutiques, il apparaît clairement un besoin de nouvelles thérapeutiques notamment pour les patients les plus âgés non éligibles à des chimiothérapies intensives. Par ailleurs il existe dans quasiment toutes les séries publiées une proportion de patients (20-30%) dont le LCP reste progressif et fatal dans les 6 premiers mois, ce qui suggère que certaines formes de LCP biologiquement distinctes sont particulièrement chimiorésistantes et relèvent d'autres stratégies thérapeutiques.

Compte tenu des connaissances actuelles sur l'histopathologie et la biologie moléculaire des LCP, plusieurs cibles thérapeutiques potentielles ont été identifiées parmi lesquelles on peut citer les antagonistes BCL6 ; les IMiD qui agissent via une down-modulation de MUM1/IRF4 de manière cereblon-dépendante et qui pourraient être synergique avec le Rituximab ; les agents ciblant la voie NFκB, les antagonistes du BCR et de ses médiateurs d'aval dont Btk (Ibrutinib), SYK, PKC-β, PI3K (Idelalisib) et MALT1 ; les antagonistes de la voie PIM et de la voie JAK/STAT.

1.8.2.5 Place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

L'autogreffe prend une place importante si on considère la nécessité absolue de réaliser une chimiothérapie de consolidation intensive pour obtenir un meilleur contrôle du LCP. Plusieurs études ont tenté d'évaluer son efficacité, certaines en première ligne et d'autres chez des patients réfractaires ou en rechute. Le conditionnement selon le protocole BEAM (Carmustine, Etoposide, Aracytine et Melphalan) utilisé dans les LNH systémiques n'a montré des résultats que très médiocres dans les LCP. En effet dans une étude portant sur 28 patients ayant bénéficié d'une induction par HDMTX et AraC, seuls 6 sur 14 considérés chimiosensibles et autogreffés étaient toujours en RC à 28 mois, avec une SSP médiane à 9,3 mois pour les 14 patients greffés contre 5,6 pour les 28 patients. On note cependant que le taux de réponse globale à l'induction n'était que de 57%, un mauvais design du protocole d'induction pourrait aussi expliquer le fort

taux de rechute observé dans cette étude [38]. Dans une étude conduite par la société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), les investigateurs ont proposé un schéma thérapeutique par Etoposide et Aracytine (CYVE) 2 cycles puis autogreffe conditionnée par Thiotepa, Busulfan et Cyclophosphamide (TBC) pour les patients en 2^{ème} ligne (rechute, réfractaires primaires ou réponse partielle après 1^{ère} ligne). Sur 43 patients, 27 patients ont été autogreffés, 15 répondeurs au CYVE et 12 non répondeurs ; l'autogreffe a permis d'obtenir une RC chez tous les patients sauf 1. La SG était de 18,3 mois sur tous les patients et de 58,6 mois chez les patients greffés avec une SSP de 11,6 et de 41,1 mois respectivement dans ces 2 populations [50]. Ces résultats montrent l'efficacité et la faisabilité de l'autogreffe au cours des LCP. D'autres ont également montré que la réalisation de consolidations avec des drogues comme le Thiotepa et la Carmustine permettaient d'obtenir des taux importants de ces molécules dans le LCR et donc une forte activité anti-tumorale, ce qui a été une avancée majeure avec une amélioration sans précédent de la SSP et de la SG [51]. En 1^{ère} ligne, une étude rétrospective multicentrique allemande portant sur 105 patients autogreffés entre 1997 et 2011 a montré des résultats impressionnants avec une SSP et une SG à 85 mois et 121 mois respectivement. Comme pour l'étude de la SFGM-TC, les patients étaient autogreffés en RC pour 41%, en RP pour 39%, 20% stables (SD) ou en progression (PD) ; l'autogreffe permettant de rattraper les patients en RP ou PD. A noter que les patients de cette étude ont reçu différents types d'induction (HDMTX+ HDARA, MTX+AraC+Thiotepa +/- Ifosfamide), différents conditionnements (BCNU ou Busulfan et Thiotepa 10 ou 20 mg/kg sans Cyclophosphamide) et qu'une partie des patients issus d'une étude antérieure avait également reçu une radiothérapie encéphalique hyper-fractionnée post auto-greffe. Cette hétérogénéité liée au caractère rétrospectif de l'étude est un facteur confondant manifeste et l'on ne peut se baser uniquement sur ces résultats pour affirmer le caractère nécessaire de l'autogreffe [52]. En revanche l'étude prospective du MSKCC récemment publiée teste l'efficacité en première ligne d'une induction par R-MPV (RTX 500mg/m² J1, HDMTX 3,5g/m² sur 2h J2, Procarbazine 100mg/m² PO J2 à J8, Vincristine 1,4mg/m² (max 2,8mg) J2) suivie d'une autogreffe conditionnée par TBC. Sur 32 patients inclus, 26 ont été autogreffés, la SG et la SSP à 2 ans étaient de 81% ; avec un suivi médian de 45 mois, la SG et une SSP médianes ne sont pas atteintes. Ces résultats sont remarquables et cette étude qui a le mérite d'être prospective a de plus évalué de manière minutieuse l'évolution des fonctions neuro-cognitives des patients avant, pendant et après traitement, permettant de mettre en évidence une amélioration des déficits liés au LCP sans nouvelle détérioration imputable aux traitements [53].

Tableau n° 1 : Principales études prospectives dans les LCP

Étude	n	Age médian	Dose MTX (g/m ²)	Autres drogues	WBRT ASCT	CRR/OR R (%)	SSP/SG médiane (mois)	SG à 2 ans (%)
Abrey et al (2000)	52	65	3,5	Procarbazine + Vincristine	WBRT	56/87	ND/60	75
DeAngelis et al (2002)	10 2	57	2,5	Procarbazine + Vincristine	WBRT	ND	24/36,9	64
Abrey et al (2003)	28		3,5	Aracytine	ASCT (BEAM)	ND/57	9,3/NR	ND
Korfel et al (2005)	56	57	1,5	Carmustine + Procarbazine	WBRT	54/70	9,9/11,5	34
Ferreri et al (2006)	41	57	3,5	Aracytine + idarubicine + thiotepa	WBRT	44/76	13/ND	50
Soussain et al (2008)	43	52	-	Aracytine + Etoposide	ASCT si réponse (TBC)	37,5/40	11,6 vs 41,1/18,3 vs 58,6	43 et 58
Illerhaus et al (2008)	30	54	8	Aracytine + Thiotepa	ASCT puis WBRT hyper-fractionnée (Thiotepa + Carmustine)	76,6/96	ND	ND
Ferreri et al (2009)	79	58 vs 59	3,5	Avec ou sans Aracytine (randomisé)	WBRT	18 vs 46/40 vs 69	ND	39 vs 56
Thiel et al (2010)	55 1	63	4	Avec ou sans Ifosfamide (randomisé)	+/- WBRT	35/54	15,5/32,1 avec WBRT 9,9/34,4 sans	63 dans les 2 bras
Rubenstein et al (2013)	44	61	8	Rituximab + Leucovorin puis Aracytine + Etoposide	Pas de WBRT	66/79,5	28,8/NR	70
Morris et al (2013)	52	60	3,5	Procarbazine + Vincristine Puis Aracytine	WBRT LD si RC (23Gy vs 45Gy)	79/97	39,6/79,2	90
Korfel et al (2013)	30	58	4	Ifosfamide + Aracytine + Thiotepa +Dépocyte	ASCT (Carmustine + Thiotepa + Etoposide)	63/71	12/NR	68
Omuro et al (2015)	32	57	3,5	Rituximab + Procarbazine + Vincristine	ASCT si RC ou RP (TBC)	66/97	NR/NR	81

CRR : complete response rate, ORR : overall response rate, ND: Not Determined, NR: Not Reached

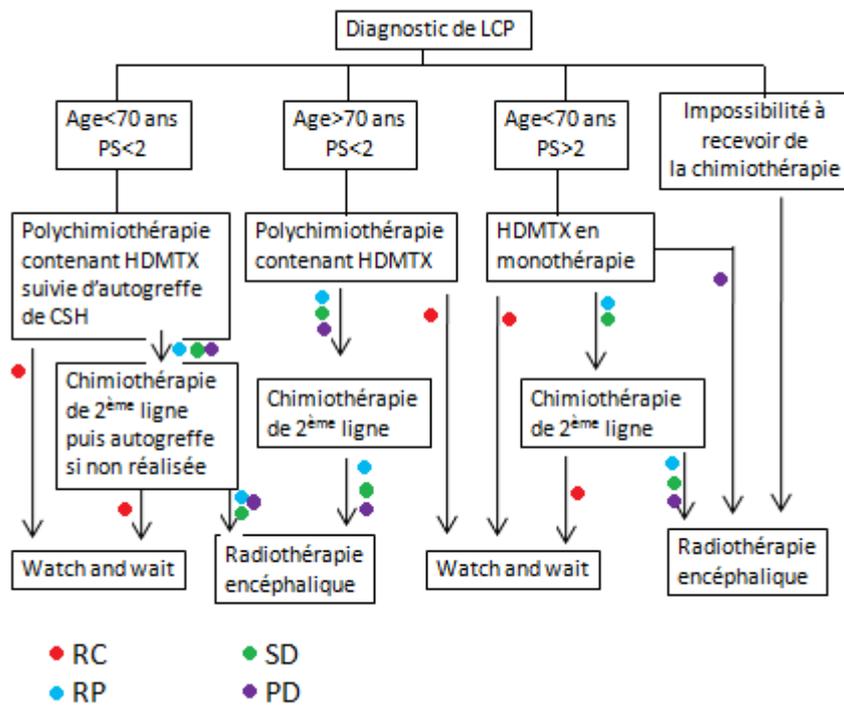
1.8.2.6 Place de la chirurgie :

Jusqu'à récemment la cytoréduction chirurgicale n'avait aucune place dans la stratégie thérapeutique car n'apportant aucun bénéfice par rapport à une simple biopsie et majorant le risque de déficit post-opératoire. Cependant le groupe allemand d'étude des LCP (German PCNSL Study Group (SG) -1) a publié récemment une analyse secondaire d'un essai de phase III portant sur la possibilité d'omettre la radiothérapie après la chimiothérapie en 1^{ère} ligne, qui montre une meilleure SG et SSP en cas de résection tumorale partielle ou complète par rapport au groupe biopsie seule (HR:1,33 pour la SG p=0,005 et HR:1,39 pour la SSP p=0,024) [54]. Certaines équipes proposent une résection limitée guidée par les techniques neurochirurgicales modernes pour améliorer l'effet de masse, pour faciliter l'effet des glucocorticoïdes et potentiellement pour éliminer certains clones tumoraux chimio-résistants [26]. Un panel d'experts de l'association européenne de neuro-oncologie a récemment publié des recommandations de prise en charge des LCP de l'immunocompétent et la place de la chirurgie n'a toujours pas fait l'objet d'un consensus [46].

1.2.8.7 Traitements de 2^{ème} ligne :

Le choix de la stratégie de traitement des patients réfractaires (1/3 des patients) ou en rechute (50% des patients) dépend de l'âge, du PS, des traitements antérieurs et de la durée de la réponse à ces traitements. La radiothérapie est un traitement efficace mais expose à des risques de neurotoxicité, la chimiothérapie doit donc si possible lui être préférée surtout si l'état général du patient est bon et que la tumeur s'est antérieurement montrée chimio-sensible. Plusieurs régimes de chimiothérapies ont été évalués, des monothérapies à base de Topotecan, de Temozolomide, de Bendamustine ou des associations notamment basées sur l'Ifosfamide ou l'Etoposide. L'utilisation de HDMTX ne peut se justifier que chez des patients en rechute tardive après la première ligne, dans une étude sur 22 patients avec un délai médian de rechute de 24,4 mois, 91% des patients étaient répondeurs à une deuxième ligne par HDMTX avec une SG médiane de 61,9 mois [55]. Pour les patients jeunes n'ayant pas bénéficié d'autogreffe de CSH en première ligne, cette option est fortement recommandée. Le groupe allemand a publié en 2013 les résultats d'une chimiothérapie de rattrapage par HDMTX + Ifosfamide, Thiotepa, Aracytine et Dépocyté suivi d'autogreffe conditionnée par Carmustine, Thiotepa et Etoposide qui montre une SSP de 49% à 2 ans [31]. Actuellement plusieurs essais sont en cours portant sur l'intérêt du Pemetrexed, du Temozolomide, du Temozolomide dans le conditionnement pré-autogreffe en 2^{ème} ligne. Les patients réfractaires ou en rechute précoce doivent si possible bénéficier des essais thérapeutiques avec des molécules innovantes.

Figure n° 1: Arbre décisionnel pour la prise en charge thérapeutique des LCP (adapté de Korfel et al, Nat. Rev. Neurol.,2013 ; 9:317-327)



1.2.9 Pronostic :

Le pronostic des LCP a toujours été considéré comme plus péjoratif que celui des LNH systémiques, bien que les progrès thérapeutiques de ces dernières décennies aient été considérables. Compte tenu de réponses hétérogènes aux traitements proposés, plusieurs études ont tenté de mettre en évidence des facteurs pronostics afin d'optimiser la stratégie thérapeutique et de stratifier les patients en fonction de scores pronostics.

Les principaux facteurs pronostics retrouvés de façon récurrente dans les études sont l'âge > 60 ans et le performans status (PS)> 2. Ces variables ont été complétées par le nombre de lésions (unique ou multiples) et la présence d'une atteinte méningée pour proposer le score de Nottingham/Barcelone. Ce score de 4 points a été proposé suite à l'étude d'une population de 77 patients traités de façon homogène, malheureusement le faible nombre de patients ne permet pas une puissance suffisante et ne différencie réellement que les patients aux deux extrêmes du score mais pas les situations intermédiaires [56].

Le groupe d'étude international des lymphomes extra-nodaux (International Extranodal Lymphomas Study Group : IELSG) a quant à lui proposé un score en 5 points basé sur l'âge>60 ans, le PS>1, les taux de LDH, la protéinorachie et la topographie de l'atteinte encéphalique

(sus-tentorielle vs profonde). Ce score est dérivé d'une étude multicentrique de 378 patients, cependant les données n'étaient complètes que pour 105 patients et la durée médiane de suivi des patients était relativement courte à 24 mois. Ce score met en évidence une différence significative de survie à 2 ans (80% pour le groupe favorable 0-1 point ; 48% pour le groupe intermédiaire 2-3 points et 15% pour le groupe de mauvais pronostic 4-5 points). Cette différence reste significative en analyse en sous-groupes homogénéisés sur le traitement [57].

Le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) propose un index pronostic basé sur l'analyse de 338 patients. Seuls l'âge < 50 ans et l'indice de Karnofsky > 70 ont été identifiés comme facteurs de bon pronostic en analyse multi-variée, ce qui permet d'identifier 3 groupes 1 : âge < 50 ans, 2 : âge > 50 ans et Karnofsky > 70 et 3 : âge > 50 ans et Karnofsky < 70 avec des survies globales (SG) et des survies sans progression (SSP) significativement différentes (SG 8,5 ans ; 3,2 ans et 1,1 an respectivement et SSP 2,0 ans ; 1,8 an et 0,6 an respectivement). Cette dernière étude semble la plus pertinente car plus solide sur le plan de la méthodologie statistique [58]. On note cependant que dans son essai 50202 comparant la réalisation d'une chimiothérapie de consolidation intensive à la place de la radiothérapie encéphalique, le Cancer et Leukemia Group B (CALGB) a montré des résultats comparables entre les patients jeunes et ceux de plus de 60 ans. L'impact pronostic de l'âge semble donc intimement dépendant du traitement.

Ces scores ont donc des faiblesses et ne prédisent pas assez finement le pronostic des malades, ils sont essentiellement basés sur la clinique et il n'existe à ce jour aucun score basé sur des facteurs biologiques ou histologiques.

1.3 Intérêt du développement de biomarqueurs pronostics/ définition des marqueurs d'intérêt :

Malgré les avancées des dernières années dans la compréhension de la physiopathologie des LCP et en dépit des efforts réalisés pour établir des scores pronostics utilisables en routine, il est encore impossible d'évaluer le pronostic des patients avant tout traitement. Ainsi on ne peut actuellement pas proposer de prise en charge adaptée en fonction d'une stratification du risque. L'expérience dans les DLBCL systémiques nous pousse aujourd'hui à proposer des protocoles de chimiothérapie plus lourds comme le schéma R-ACBVP dans les phénotypes ABC alors que les phénotypes GC bénéficieront du plus classique R-CHOP. Dans le domaine des leucémies aiguës myéloïdes, l'analyse cytogénétique et la biologie moléculaire permettent de stratifier le niveau de risque et de proposer ou non une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en première RC. De manière similaire, certains LCP de pronostic favorable pourraient bénéficier

d'une chimiothérapie intensive sans recourir nécessairement à la greffe en première ligne alors que certains pronostics défavorables qui vont s'avérer être particulièrement chimio-résistants pourraient bénéficier de façon plus précoce d'une intensification thérapeutique ou de thérapies ciblées s'ils étaient identifiés dès le diagnostic.

1.4 Objectifs de l'étude :

Les principaux objectifs de cette étude étaient d'analyser les caractéristiques cliniques des patients atteints de LCP, d'analyser leur réponse aux thérapeutiques conventionnelles et la survie, de caractériser les cellules lymphomateuses des LCP et les populations cellulaires du microenvironnement et d'évaluer l'impact pronostic de l'expression de certains marqueurs tumoraux et de l'infiltrat inflammatoire réactionnel.

2. METHODOLOGIE

2.1 Recueil des données, critères d'inclusion :

Tous les patients immunocompétents de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une biopsie neurochirurgicale ou stéréotaxique au CHU d'Amiens entre le 1^{er} Janvier 2000 et le 1^{er} janvier 2015 ont été inclus dans la présente étude. L'ensemble des données cliniques, paracliniques et radiologiques au diagnostic ont été recueillies à partir du dossier médical informatisé et du dossier papier, ainsi que les thérapeutiques administrées, la réponse aux traitements, le cas échéant la date de la rechute et la prise en charge ainsi que la date du décès ou des dernières nouvelles. Le formulaire de recueil est présenté en annexe 2, ainsi que les critères de réponse en annexe 3. La prise en charge post biopsie aura pu être réalisée au CHU Amiens, au CH St Quentin ou au CH de Compiègne, les décisions thérapeutiques ont été validées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) régionale, certains patients ont pu être inclus dans un essai thérapeutique national (protocole PRECIS).

2.2 Immunohistochimie (IHC)/marqueurs histologiques :

Les coupes histologiques et les marquages immunohistochimiques réalisés au diagnostic ont été relus et complétés avec les marqueurs d'intérêt le cas échéant. Une partie des prélèvements inclus en paraffine ont fait l'objet de tissu micro-array (TMA) afin de simplifier la procédure, en moyenne 3 carottes par patient ont été techniques. Les anticorps utilisés pour les marquages étaient dirigés contre CD19, CD20, CD10, CD3, CD4, CD8, CD25, CD68, CD163, CD137, CD56, P53, BCL6, BCL2, CMYC, FoxP3, FoxP1, PD1, PD-L1. L'étude immunohistochimique est réalisée par l'automate Bench Mark Ultra de Ventana™ selon les étapes suivantes : déparaffinage à 37°, démasquage de l'épitope au TrisEDTA pH8,4, blocage puis incubation avec l'anticorps primaire puis avec l'anticorps secondaire anti souris ou anti lapin selon l'anticorps, amplification du marquage par le système streptavidine-péroxydase. La coupe colorée est ensuite protégée par une lamelle puis analysée en microscopie optique. Le pourcentage de cellules au sein de l'échantillon biopsique exprimant les différents marqueurs étudiés est évalué visuellement. Pour le CD8, l'intensité de l'infiltrat intra-tumoral est coté de 1+ à 4+ (1+ : infiltrat peu important ou nul, 2+ : moyen, 3+ : abondant, 4+ très abondant). Un seuil de positivité de 30% a été utilisé pour BCL6, MYC et P53, de 50% pour BCL2 conformément aux précédentes publications de la littérature [4,59,60].

2.3 Statistiques : courbes de survie, coefficient de corrélation :

L'analyse statistique a été réalisée à partir du logiciel GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego California USA)

Les résultats sont donnés avec un intervalle de confiance à 95%, les différences sont considérées comme significatives si $p < 0,05$.

Les analyses de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier. La comparaison des courbes de survie en fonction des caractéristiques cliniques et histologiques a été faite en analyse univariée par test Log-Rank (Mantel-Cox) et Gehan-Breslow-Wilcoxon.

La survie sans progression est calculée depuis la date du diagnostic jusqu'à la date de rechute, de progression du LCP ou date de décès. La survie globale est calculée depuis la date du diagnostic jusqu'à la date de décès ou des dernières nouvelles.

L'impact des différentes variables sur l'obtention ou non de la RC a été calculé par le test exact de Fischer sur les tables de contingence correspondantes avec calcul des Odds ratio pour les associations statistiquement significatives.

3. RESULTATS

3.1 Caractéristiques des patients : tableau 2

Entre janvier 2000 et mars 2015, 60 patients ayant bénéficié d'une biopsie cérébrale par voie neurochirurgicale ou stéréotaxique ayant permis le diagnostic de LCP ont été identifiés. L'âge médian au diagnostic était de 66 ans [31-84 ans], 56,6% des patients étaient des hommes. L'état général évalué par le PS était disponible pour 56 patients, la majorité d'entre eux avaient un PS à 1 ou 2 (50% et 21,4% respectivement). Les lésions de LCP étaient unique dans 46,5% des cas et multiples chez 53,5% des patients, sus-tentorielles dans 38% des cas et profondes (base du crâne, corps calleux, thalamus, péri-ventriculaire, cervelet) dans 62% des cas. La présence de cellules lymphomateuses dans le LCR a été détectée chez 10 patients sur 33 chez qui l'examen cytologique a été réalisé et 23 patients sur 33 avaient une protéinorachie augmentée. Les LDH étaient augmentées chez 17 patients sur 44. Seul 1 patient dans notre cohorte présentait une atteinte oculaire. Environ un tiers des patients avait déjà un antécédent de néoplasie (prostate, sein, colo-rectal) ancienne traitée. Cette proportion est importante mais n'influence pas la SG ni la SSP ($p=0,1417$ et $p=0,1188$ respectivement). Cette statistique est surprenante, l'âge seul ne pouvant suffire à l'expliquer car on ne retrouve pas autant d'antécédents de cancers solides dans les cohortes de DLBCL systémiques. Pour 30 patients tous les paramètres pour calculer le score IELSG étaient disponibles et 90% (27) de ces patients avaient un score ≥ 2 .

3.2 Stratégie thérapeutique : tableau 3

Compte tenu de l'inclusion des patients sur 15 ans, la stratégie thérapeutique adoptée n'est pas la même pour tous les patients. On peut distinguer une période au début des années 2000 où les patients ont été traités selon le protocole MBVP soit de manière plus anecdotique par COP COPADEM, CYM ou MTX+IDARUBICINE+VINDESINE. A partir de 2004, la prise en charge s'homogénéise, les patients sont inclus dans le protocole GOELAMS 99 ou traités selon, ils reçoivent alors une chimiothérapie par MBVP puis consolidation par Holoxan et AraC avant d'être autogreffés puis radiothérapie de clôture. A partir de 2009, les patients de moins de 60 ans sont inclus dans le protocole PRECIS et reçoivent une chimiothérapie par R-MBVP puis R-AraC suivi d'une autogreffe de CSH ou de radiothérapie, les patients plus âgés sont traités par MPV+/-R puis AraC puis radiothérapie encéphalique. Le délai avant le début du traitement était connu pour 46 patient, le délai médian était de 16 jours [0-51 jours], 6 patients ont été traités plus de 30 jours après la réalisation de la biopsie. Certains patients particulièrement altérés ont bénéficié uniquement de soins de support, 2 patients jeunes sont décédés avant que la chimiothérapie ait pu être débutée. Au total 42,3% des patients ont reçu une irradiation

encéphalique et 24,5% des patients ont été autogreffés avec une mortalité liée à la greffe de 23% (3/13 patients). Cette mortalité était liée pour 2 patients à des complications infectieuses au cours de la période d'aplasie et 1 patient ayant présenté un coma brutal au décours du conditionnement faisant suspecter une toxicité neurologique du Busulfan.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

Age médian (années)	66	range	[31-84]
Sexe	Masculin	34/60	(56,6)
	Féminin	26/60	(43,4)
ECOG PS	0	1/56	(1,8)
	1	28/56	(50)
	2	12/56	(21,4)
	3	9/56	(16,1)
	4	6/56	(10,7)
LDH	Normales	27/44	(61,4)
	Elevées	17/44	(38,6)
Lésion(s)	unique	27/58	(46,5)
	multiples	31/58	(53,5)
	Sus-tentorielle	22/58	(38)
	Profonde	36/58	(62)
Protéinorachie	Normale	11/34	(32,3)
	Elevée	23/34	(67,7)
Cytologie LCR	Positive	10/33	(30,7)
	Négative	23/33	(69,7)
ATCD néoplasique		19/56	(34)

Tableau 3 : Stratégie thérapeutique

Première ligne			
	MBVP puis Holoxan+AraC	16/54	(29,6)
	MPV puis AraC	7	(12,9)
	R-MBVP puis R-AraC	16	(29,6)
	MTX-Idarubicine-Vindésine	2	(3,7)
	COP-CAPADEM	2	(3,7)
	CYM	1	(2)
	RCHOP-MTX	2	(3,7)
	Palliatif	8	(14,8)
	NC	6	
Délai médian avant le début du traitement	16 jours	range	[0-51]
Radiothérapie			
	Oui	22	(42,3)
	Non	30	(57,7)
	NC	7	
Autogreffe de CSH			
	Oui	13/53	(24,5)
	BEAM	2/13	(15,4)
	Thiotepa+Busulfan- Cyclophosphamide	10/13	(76,9)
	Thiotepa+Busulfan	1/13	(7,7)

3.3 Réponse, survie globale et survie sans progression : tableau 4

Le taux de réponse globale était de 57,7% (RC 40,4%, RP 17,3%), 42,3% des patients ont présenté une progression du LCP en cours de chimiothérapie de première ligne responsable d'une forte mortalité précoce (dans les 3 à 6 mois suivant le diagnostic). On note la survenue d'un seul décès par toxicité de la chimiothérapie (arrêt cardiorespiratoire pendant la perfusion de Rituximab). La médiane de survie globale était de 7 mois [0,1-103,4 mois] ; 15 patients sur 54 (27,8%) sont encore vivants. La survie à 2 ans était de 29%, la survie à 5 ans de 12,7%. La SSP médiane était de 6,47 mois, la SSP à 2 ans de 20% et la SSP à 5 ans de 10,9%. La survie et la SSP à 2 ans des patients ayant un âge <60 ans et un PS<2 (score MKSCC 1) étaient de 44,5%, et la survie et la SSP à 5 ans de 22,2%. Pour le groupe de score MKSCC 2 (âge>60 ans, PS<2), la survie à 2 ans était de 38,9%, la SSP à 2 ans, la survie et la SSP à 5 ans étaient de 11,1% ; pour le groupe de score 3 (âge>60 ans, PS>2), la survie et la SSP à 2 et 5 ans étaient identiques à 7,1%.

Tableau 4 : Réponse et survie

Réponse au traitement			
	Réponse complète	21/52	(40,4)
	Réponse partielle	9/52	(17,3)
	Progression	22/52	(42,3)
	NC	8/60	
Nombre de patients vivants		15/54	(27,8)
Survie globale médiane		7 mois	[0,1-103,4]
Survie à 2 ans		29%	
Survie à 5 ans		12,7%	
SSP médiane		6,47 mois	
SSP à 2 ans		20%	
SSP à 5 ans		10,9%	

3.4 Etude des marqueurs histologiques de la population tumorale et des populations cellulaires du micro-environnement : tableaux 5 et 6

L'étude des marqueurs histologiques est délicate dans le cadre des LCP car le matériel est peu abondant. Les marquages réalisés au diagnostic en routine ne sont pas strictement protocolisés et le panel de marqueurs est relativement variable selon le pathologiste en charge de l'examen. Lorsque cela était possible (qu'il restait du tissu inclus en paraffine), les marquages ont été complétés.

Chez 18 patients sur 22, les cellules lymphomateuses sont CD10-, chez 26 patients sur 37 elles sont BCL6+ et dans 100% des cas elles sont MUM1/IRF4+. 18 patients ont un phénotype non centro-germinatif (nonGC) : 4 patients CD10-/BCL6-/MUM1+ ; 14 patients CD10-/BCL6+/MUM1+. 4 patients ont un phénotype GC (CD10+ quel que soit leur statut BCL6 et MUM1). BCL2 est exprimé chez 6 patients sur 23. L'expression de P53 est variable, elle est supérieure à 30% chez 8 patients sur 23, de même pour MYC dont l'expression est supérieure à 30% chez 10 patients sur 22.

Concernant les populations cellulaires du micro-environnement, l'infiltrat macrophagique et lymphocytaire a été étudié grâce à une série de marqueurs. L'expression du CD68 a été étudiée chez 26 patients, on retrouve une expression médiane de 10% [5-30%]. Il existe un infiltrat macrophagique de plus de 10% de la masse tumorale chez 77% des patients (20/26). L'étude du CD163 chez 15 patients montre qu'il s'agit principalement de macrophages de type M2. L'infiltrat lymphocytaire a été évalué par l'étude de l'expression du CD3, du CD4, du CD8 et

du CD56. Il n'a pas été mis en évidence d'infiltrat par les cellules NK, le CD56 n'étant exprimé que par des fragments de tissu cérébral non pathologique. Chez la majorité des patients, il existe un infiltrat de cellules CD3+ moyennement important à abondant (2+ : 46,4% ; 3+ : 31,7%). L'étude du CD4 montre un infiltrat représentant de 5 à 10% des cellules de la lésion, le CD8 montre un infiltrat <5% chez 6 patients sur 24 et >10% chez 18 patients sur 24 (25 et 75% respectivement).

Tableau 5 : Caractéristiques histologiques des cellules tumorales

Cellules tumorales	CD10+	4/22	(18,2)
	CD10-	18/22	(81,8)
	BCL6+	26/37	(70,3)
	BCL6-	11/37	(29,7)
	BCL2+	6/23	(26,1)
	BCL2-	17/23	(73,9)
	MUM1+	38/38	(100)
	P53<30%	15/23	(65,2)
	P53>30%	8/23	(34,8)
	MYC<30%	12/22	(54,5)
	MYC>30%	10/22	(45,5)

Tableau 6: Caractéristiques du microenvironnement tumoral

Micro-environnement	CD68	10	[5-30]
	<10%	17/28	(60,7)
	>20%	5/28	(17,9)
	CD3 1+	6/41	(14,6)
	2+	19/41	(46,4)
	3+	13/41	(31,7)
	4+	3/41	(7,3)
	CD8	10	[0-25]
	<5%	6/24	(25)
	>10%	18/24	(75)

Tableau 7 : Synthèse des profils immunohistochimiques dans les différentes études

	CD10	BCL6	BCL2	MUM1	MYC	P53
Amiens **	8/22 (18,2%)	26/37 (70,3%)	6/23 (26,1%)	38/38 (100%)	10/22 (45,5%)	8/23 (34,8%)
Camilleri-Broët et al **	2/82 (2,4%)	45/81 (55,6%)	45/81 (55,6%)	75/81 (92,6%)	-	
Lin et al *	9/51 (17,6%)	30/51 (58,8%)	25/51 (49%)	43/51 (84%)	-	
Braaten et al *	6/32 (18,8%)	26/33 (78,8%)	27/29 (93%)	31/32 (96,9%)	-	6/33 (18%)
Levy et al ***	5/60 (8,3%)	26/57 (45,6%)	54/61 (89%)	17/18 (94,4%)	-	32/61 (52%)
Bhagavathi et al **	1/21 (4,7%)	19/21 (90,5%)	17/21 (80,9%)	19/21 (90,5%)	-	-
Raoux et al **	8/39 (20,5%)	14/39 (35,9%)	33/39 (84,6%)	23/39 (59%)	-	-
Kinoshita et al **	6/32 (18,8%)	21/32 (65,6%)	-	27/32 (84,4%)	-	-
Vajpayee et al **	1/17 (5,9%)	14/17 (82,4%)	10/17 (58,8%)	14/17 (82,4%)	-	-
Hattab et al **	4/31 (12,9%)	26/31 (83,9%)	21/31(67,7%)	27/31 (87,1%)	-	-
Mamota et al **	6/27 (22%)	13/27 (48%)	22/27 (81%)	-	-	-
Chang et al *	-	8/14 (57,1%)	10/14 (71,4%)	-	7/14 (50%)	4/14 (28,6%)
Rubenstein et al ***	-	(59%)	-	-	(54%)	-

Seuil de positivité pour BCL6 : 20% *, 30% **, 50% ***

3.5 Etude de la corrélation entre paramètres cliniques, survie globale et survie sans progression : tableaux 8 et 9, figures 2 à 5

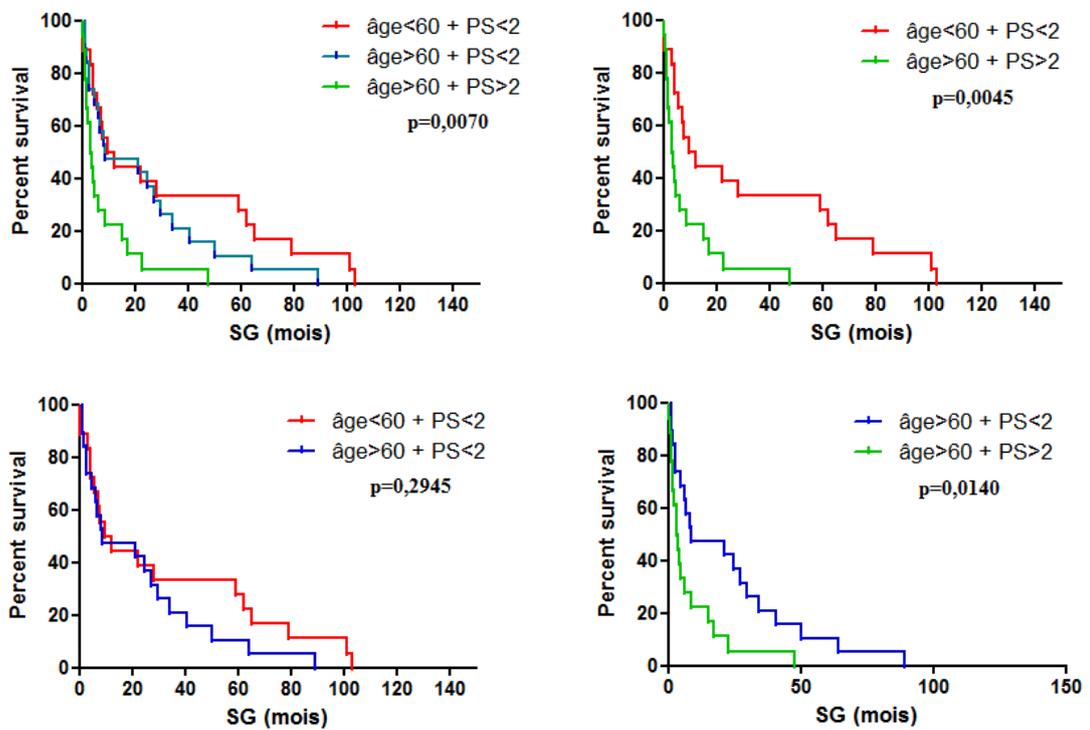
L'analyse comparative des courbes de survie a permis de mettre en évidence que plusieurs facteurs cliniques influençaient la SG et la SSP de manière significative. Les patients de plus de 60 ans avaient une SG à 6,17 mois contre 10,85 mois pour les patients de moins de 60 ans ($p=0,0353$) et une SSP à 5,63 mois vs 8,315 mois ($p=0,0219$). Le PS apparaît également comme un facteur pronostic, en effet les patients avec un $PS>2$ avaient une SG à 1,77 mois contre 10,55 mois pour un $PS<2$ ($p<0,0001$) et une SSP à 1,77 mois contre 8,12 mois ($p=0,0002$). En revanche, le nombre de lésions ainsi que leur localisation sus-tentorielle ou profonde n'apparaissent pas comme un facteur pronostic (SG : $p=0,573$ et $0,98$ respectivement et SSP : $p=0,3578$ et $0,9717$ respectivement).

Le score IELSG ne permettait pas dans notre série de discriminer le pronostic des patients. Si on classe les patients en 3 groupes selon le même modèle que le score MKSCC (groupe 1 : âge<60 ans et $PS<2$; groupe 2 : âge>60 et $PS<2$; groupe 3 : âge >60 et $PS>2$) on constate que

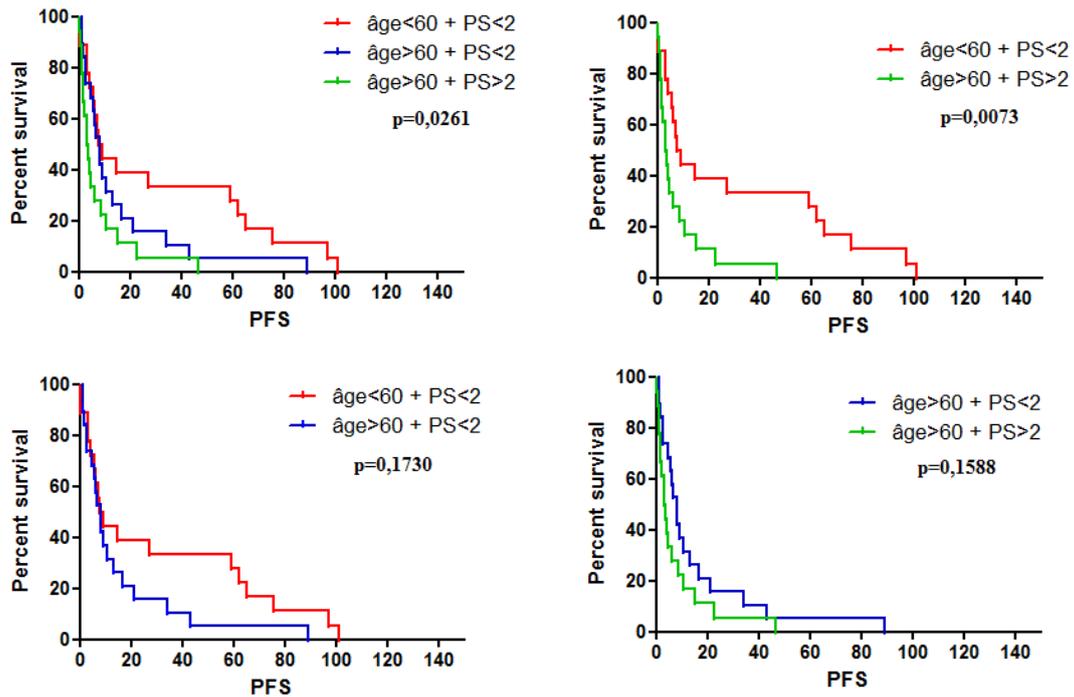
les patients des groupes 1 et 2 ont une meilleure SG que ceux du groupe 3, cependant ce score ne permet pas de discriminer les patients des groupes 1 et 2, ce qui laisse à penser que le PS est un facteur pronostic de la SG plus important que l'âge. En SSP, ce score ne permet de discriminer que les deux extrêmes (groupes 1 et 3) mais n'est pas pertinent pour prédire l'issue du groupe intermédiaire (groupe 2).

Figure2:

SG en fonction du score pronostic inspiré du MKSCC



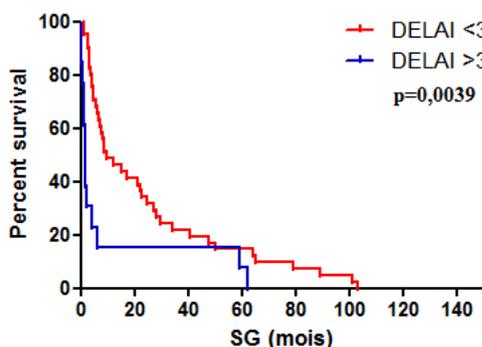
PFS en fonction du score pronostic inspiré du MKSCC



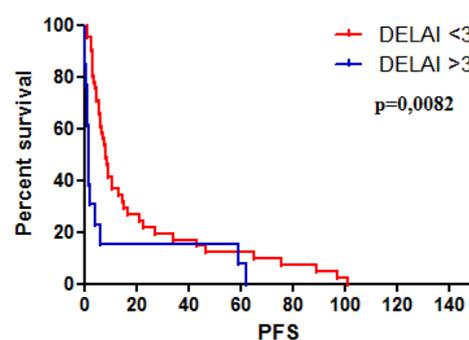
La protéinorachie au diagnostic n'impacte pas non plus la SG ni la SSP de manière significative ($p=0,28$ et $0,6769$ respectivement), de même que la présence de cellules lymphomateuses dans le LCR (SG : $p=0,1621$ et SSP : $p=0,0636$). Le délai avant le début du traitement apparaît comme un facteur pronostic, en effet les patients ayant été pris en charge dans un délai supérieur à 30 jours post biopsie ont une survie inférieure, SG 1,77 mois contre 9,57 mois si ce délai est de moins de 30 jours ($p=0,0039$) ; SSP 8,17 mois vs 1,77 mois ($p=0,0082$)

Figure 3

SG en fonction du délai de début du traitement



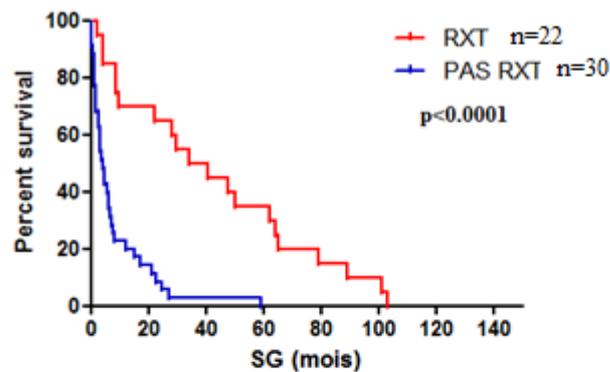
PFS en fonction du délai de début de traitement



Sur le plan thérapeutique, la réalisation d'une radiothérapie encéphalique ressort de manière statistiquement significative, avec une SG médiane à 37,42 mois contre 4 mois pour les patients n'ayant pas été irradiés ($p < 0,0001$) et une SSP médiane à 22,04 mois contre 4 mois ($p < 0,0001$). La réalisation d'une autogreffe de CSH permet également d'améliorer SG et SSP avec une SG médiane à 34,42 mois et une SSP médiane à 18,8 mois contre une SG et une SSP de 4,9 mois pour les patients non autogreffés (SG : $p = 0,012$ et SSP : $p = 0,0053$). Compte tenu du faible effectif, l'analyse a été faite avec tous les patients autogreffés en première ligne ou à la rechute, de même pour la radiothérapie encéphalique. L'administration de Rituximab en association à la chimiothérapie n'apparaît pas comme facteur pronostic (SG : $p = 0,5447$, SSP $p = 0,4198$), cependant on note qu'il ne s'agit que de 16 patients traités par R-MBVP (+2 par R-CHOP-MTX) et que ce protocole est le plus récent donc avec un recul moins important et que 7 patients sur les 15 encore vivants ont reçu ce traitement.

Figure 4

SG en fonction de la réalisation de radiothérapie encéphalique



PFS en fonction de la réalisation de radiothérapie encéphalique

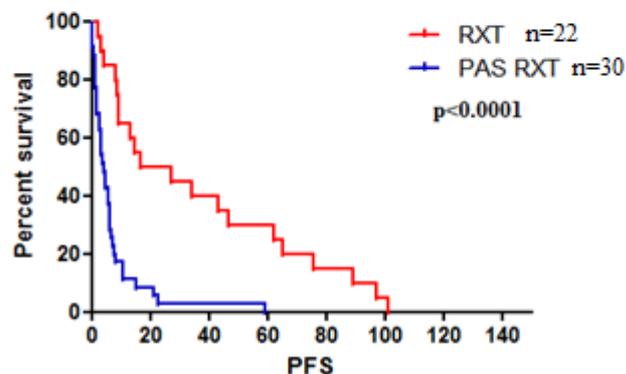
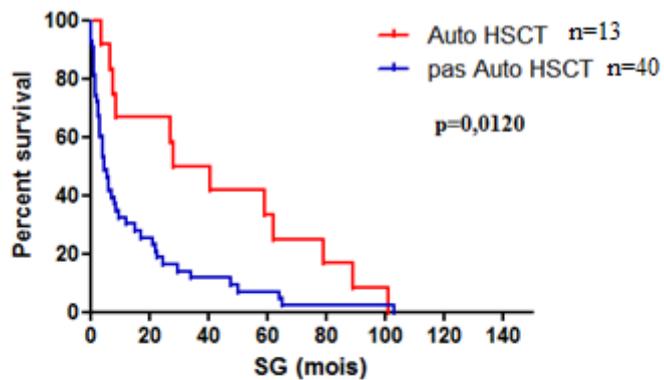


Figure 5

SG en fonction de la réalisation ou non d'une autogreffe de CSH



PFS en fonction de la réalisation d'autogreffe de CSH

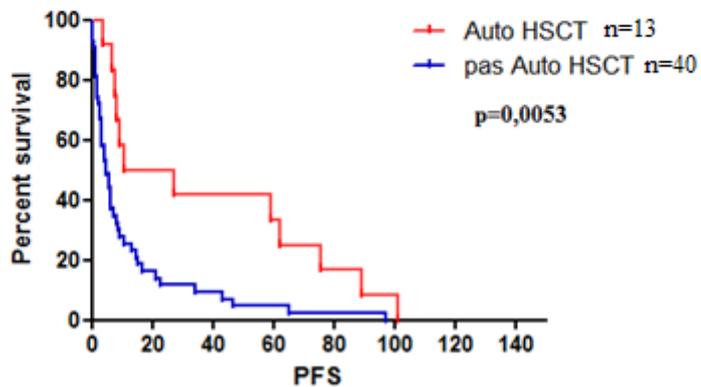


Tableau 8 : Facteurs cliniques influençant la SG en analyse univariée

Variable		SG médiane (mois)	IC95	p=
Age	<60 ans	10,85	1,759 [1,189-2,328]	0,0353
	>60 ans	6,17		
PS	<2	10,55	5,961 [5,409-6,514]	<0,0001
	>2	1,77		
Nombre de lésions	Unique	6,17	0,7713[0,1831-1,359]	0,573
	Multiples	8		
Localisation des lésions	Sus-tentorielle	7,115	1,012 [0,4348-1,589]	0,98
	Profonde	7,03		
Délai de traitement	<30 jours	9,57	5,407 [4,871-5,943]	0,0039
	>30 jours	1,77		
LDH	Normales	5,57	0,2231 [-0,3220-0,7681]	0,0147
	Elevées	24,97		
Rituximab	Oui	7,03	0,95 [0,3764-1,524]	0,5447
	Non	7,4		
Radiothérapie	Oui	37,42	9,354 [8,776-9,931]	<0,0001
	Non	4		
Autogreffe de CSH	Oui	34,42	7,023[6,496-7,51]	0,012
	Non	4,9		
Protéïnorachie	Normale	24,97	2,998 [2,535-3,460]	0,24
	Elevée	8,33		
Cytologie LCR	Positive	15,33	2,072[1,596-2,548]	0,1621
	Négative	7,4		

Tableau 9 : Facteurs cliniques influençant la SSP en analyse univariée

Variable		SSP médiane (mois)	IC95	p=
Age	<60 ans	8,315	1,477 [0,9076-2,046]	0,0219
	>60 ans	5,63		
PS	<2	8,12	4,588 [4,035-5,140]	0,0002
	>2	1,77		
Nombre de lésions	Unique	5,63	0,7572 [0,1691-1,345]	0,3578
	Multiplés	7,435		
Localisation des lésions	Sus-tentorielle	7,115	1,124 [0,5467-1,701]	0,9717
	Profonde	6,33		
Délai de traitement	<30 jours	8,17	4,616 [4,080-5,152]	0,0082
	>30 jours	1,77		
LDH	Normales	5,57	0,3721 [-0,1730-0,9171]	0,0357
	Elevées	14,97		
Rituximab	Oui	6,33	0,8707 [0,2971-1,444]	0,4198
	Non	7,27		
Radiothérapie	Oui	22,04	5,509 [4,931-6,086]	<0,0001
	Non	4		
Autogreffe de CSH	Oui	18,8	3,837 [3,309-4,364]	0,0053
	Non	4,9		
Protéinorachie	Normale	6,17	0,8194 [0,3567-1,282]	0,6769
	Elevée	7,53		
Cytologie LCR	Positive	8,87	1,288 [0,8123-1,764]	0,0636
	Négative	6,885		

3.6 Etude de la corrélation entre paramètres histologiques, survie globale et survie sans progression : tableau 10, Figure 10

En ce qui concerne les marqueurs histologiques étudiés, seule l'expression de BCL6 par les cellules lymphomateuses a montré d'impact significatif sur la SG avec une médiane à 6,435

mois pour les patients dont le LCP exprime BCL6 contre 3,265 mois pour ceux BCL6 négatifs ($p=0,0414$), par contre cette différence n'est pas significative en SSP ($p=0,0817$). La comparaison des courbes de survie entre les patients présentant un phénotype GC (CD10+) vs non GC (CD10-BCL6+/-MUM1+) ne met pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes ni en SG ni en SSP ($p=0,8032$ et $0,9297$ respectivement). L'abondance de lymphocytes T CD8+ ($p=0,133$) tendrait à être un facteur péjoratif sur la SG. Encore une fois, le faible nombre de patients analysable rend l'interprétation des résultats délicate et cette étude se heurte à la même problématique que les différentes séries de la littérature.

Figure 6:

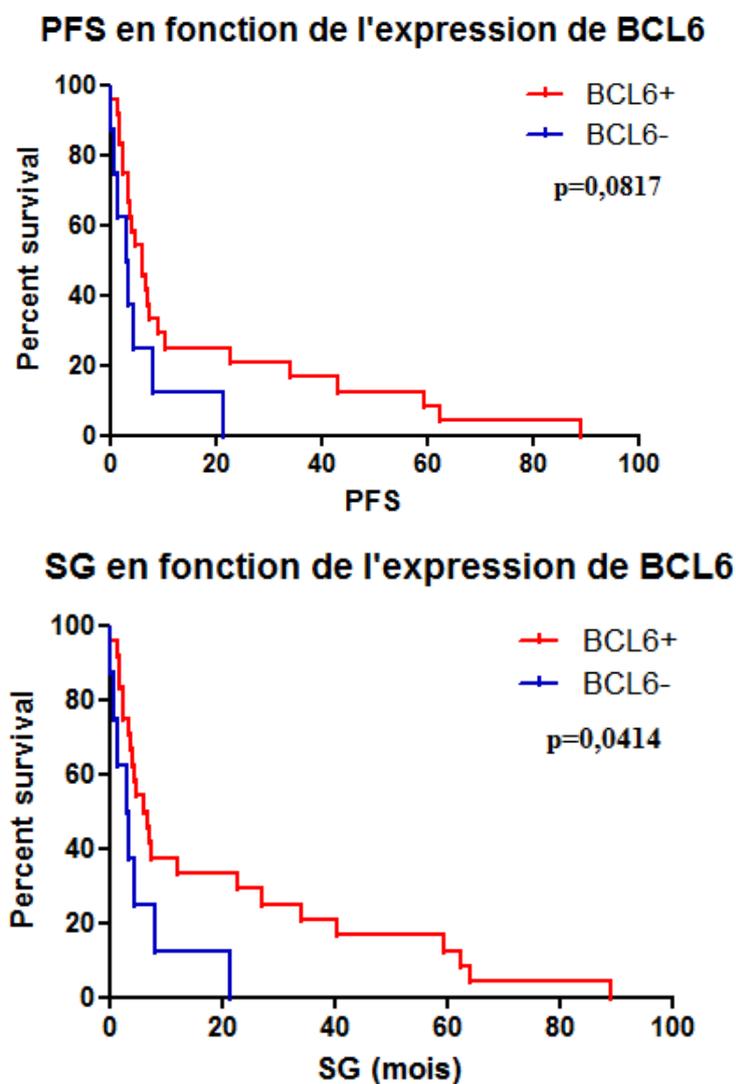


Tableau 10 : Variables histologiques influençant la SG en analyse univariée

Variable		SG médiane (mois)	IC95	p=
CD10	Positif	4,5	0,6716[0.3821-0.9611]	0,8032
	Négatif	6,7		
BCL6	Positif	6,435	1,971[1.522-2,42]	0,0414
	Négatif	3,265		
BCL2	Positif	3,03	0,5679[0,2388-0,8971]	0,1465
	Négatif	5,335		
MYC	<30%	6,17	1,554[1,157-1,951]	0,6521
	>30%	3,97		
P53	<30%	4,5	1,162[0,7821-1.542]	0,8768
	>30%	5,23		
CD68	<20%	6,17	1,799[1,501-2,097]	0,9397
	>20%	3,43		
	<10%	5,535	1,118 [0,7212-1,515]	0,651
	>10%	4,95		
CD3	1-2+	6,32	0,7046[0,1926-1,217]	0,4107
	3-4+	8,97		
CD8	<5%	21,37	5,383 [5,093-5,672]	0,2477
	>5%	3,97		
	<10%	14,85	3,506 [3,131-3,882]	0,133
	>10%	4,235		

Tableau 11 : Variables histologiques influençant la SSP en analyse univariée

Variable		SSP médiane (mois)	IC95	p=
CD10	Positif	4,5	0,7293[0.4398-1.019]	0,9297
	Négatif	6,17		
BCL6	Positif	6,25	1,914[1,465-2,363]	0,0817
	Négatif	3,265		
BCL2	Positif	3,03	0,5679[0,2388-0,8971]	0,2028
	Négatif	5,335		
MYC	<30%	6,17	1,554[1.157-1.951]	0,9682
	>30%	3,97		
P53	<30%	4,5	1,084[0.7044-1.465]	0,559
	>30%	4,88		
CD68	<20%	6,17	1,799[1,501-2,097]	0,712
	>20%	3,43		
	<10%	5,535	1,118 [0,7212-1,515]	0,8936
	>10%	4,95		
CD3	1-2+	6,25	0,8562 [0,3442-1,368]	0,3988
	3-4+	7,3		
CD8	<5%	21,37	5,383 [5,093-5,672]	0,1183
	>5%	3,97		
	<10%	8,62	2,035 [1,660-2,411]	0,3231
	>10%	4,235		

3.7 Etude de l'association entre les différents facteurs cliniques et histologiques sur l'obtention de la RC : tableau 12

Parmi les différents facteurs cliniques étudiés le PS, a un impact significatif sur l'obtention de la RC ($p=0,0263$) mais pas l'âge ($p=0,5595$) contrairement à ce qui est observé en SG et en SSP. Le traitement par radiothérapie encéphalique et l'autogreffe de CSH sont également associés à une plus grande probabilité d'obtenir une RC ($p=0,0035$ et $0,0223$ respectivement). Aucun des marqueurs histologiques étudiés n'avait d'impact sur la probabilité d'obtention de la RC, notamment BCL6 qui avait un impact que la SG et la SSP mais pas sur la RC ($p=0,6328$). L'expression de MYC tendrait à diminuer la probabilité de RC mais sans atteindre la significativité statistique ($p=0,1189$). L'expression de MYC semble plus fréquente chez les patients réfractaires ($p=0,1319$).

Tableau 12: Association des différentes variables avec l'obtention de la RC

Variable	p=	OR [IC95]
Age	0,5595	1,575 [0.5004-4.957]
PS	0,0263	3,958 [1.203-13.03]
Nombre de lésions	0,5729	0,6564 [0.2125-2.028]
Localisation des lésions	0,3783	1,833 [0.5739-5.857]
Délai de traitement	0,6663	2,000 [0.3263-12.26]
LDH	0,3335	0,4375 [0.1214-1.577]
Rituximab	0,5628	1,436 [0.4424-4.661]
Radiothérapie	0,0035	6,571 [1.900-22.73]
Autogreffe de CSH	0,0223	5,063 [1.299-19.73]
Protéïnorachie	1,0000	1,300 [0.2670-6.330]
Cytologie LCR	0,1285	0,2273 [0.03868-1.335]
CD10	1,0000	1,333 [0.06856-25.93]
BCL6	0,6328	2,400 [0.2306-24.98]
BCL2	1,0000	0,5833 [0.04439-7.666]
MYC	0,1189	0,1071 [0.008153-1.408]
P53	0,6004	0,3750 [0.02984-4.712]
CD3	0,4813	0,5357 [0.1273-2.254]
CD8 >5%	0,2418	6,000 [0.3899-92.34]
CD68	1,0000	0,4167 [0.02154-8.060]

4. DISCUSSION

Notre étude comme d'autres de la littérature démontre que certaines variables cliniques comme l'âge ou le PS pouvaient être associées à une meilleure survie chez les patients atteints de LCP, cependant ces facteurs n'apportent pas d'informations concernant les mécanismes moléculaires sous-jacents. La découverte de marqueurs associés à une meilleure survie pourrait donc être importante pour comprendre certaines résistances aux thérapeutiques conventionnelles et la physiopathologie des LCP.

4.1 Caractéristiques des cellules lymphomateuses dans les LCP

Les LCP expriment rarement le CD10 et expriment quasiment toujours MUM1, ce qui leur confère un phénotype qui ressemble aux DLBCL systémiques de phénotype ABC [4]. L'expression du CD10 est fréquemment down-régulée dans les LNH extra-nodaux dérivés du centre germinatif, il est donc difficile de déterminer de façon certaine l'origine des cellules lymphomateuses des LCP en se basant sur une classification dérivée des DLBCL systémiques. La présence de mutations somatiques du gène des immunoglobulines suggère que la cellule à l'origine du LCP a déjà rencontré un antigène au niveau du centre germinatif [61]. L'étude du profil d'expression génique montre une signature avec des caractéristiques à la fois GC et ABC [62]. Dans notre étude, l'analyse du phénotype GC vs non GC ne permet en effet pas d'extraire un groupe de meilleur pronostic, contrairement à ce qui a été démontré pour les DLBCL systémiques de phénotype GC. Le rôle pronostic de l'expression de BCL6 dans les LCP a déjà été étudié dans 8 publications entre 2003 et 2014 avec des résultats contradictoires. Deux études ont montré une SSP et une SG plus courte [43], ou seulement une SSP plus courte [59]. Trois autres études ont montré une SSP plus longue [63] et une SG plus longue [60,64]. Les trois autres études ne mettent pas en évidence de différence significative entre les groupes BCL6+ et BCL6-. Dans notre étude, l'expression de BCL6 apparaît comme facteur pronostic favorable tant sur la SG que sur la SSP mais sans impact sur l'obtention de la RC. Les résultats contradictoires entre les différentes études peuvent être expliqués par l'utilisation de clones d'anticorps primaires et de seuils de positivité différents (3 études utilisent un seuil de 30%, 2 de 20%, une de 50% et une de 60%). La seule étude prospective à évaluer l'impact pronostic de BCL6 a également analysé l'impact pronostic de l'expression de MYC [43]. Sur 26 patients analysables, une expression de MYC>50% était détectée chez 54% des patients, ce qui est considérable comparé aux DLBCL systémiques, mais cette expression n'était pas corrélée à la SSP ni à la SG. Notre étude utilise un seuil à 30% qui est le plus fréquemment utilisé dans la littérature et ne retrouve pas non plus d'impact pronostic significatif, l'analyse avec un seuil de 50% n'est pas non plus significative. Concernant BCL2, il n'a pas été montré d'association

entre son expression et la réponse au traitement ou à la survie dans les LCP [4,64] alors que son impact péjoratif sur la survie a été clairement démontré dans les LNH systémiques [65]. Notre étude n'a pas non plus permis de mettre en évidence d'impact significatif. Une étude suggère que la fréquence des triple hits BCL2 BCL6 et MYC dans les LCP pourrait expliquer le pronostic plutôt sombre de ces patients [66]. Dans notre cohorte, seuls deux patients présentaient un triple hit BCL2 BCL6 et MYC, deux double hit BCL6 MYC et sept double hit BCL2 MYC. L'analyse des courbes de SG et de SSP de ces patients comparées à celles des simples hits ne met pas en évidence de différence significative. ($p=0,5379$ et $0,9176$ respectivement). Le gène suppresseur de tumeur P53 qui régule un nombre important de fonctions cellulaires dont le cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN, présente fréquemment des mutations dans divers types de cancers chez l'homme. L'altération de ce gène a été mise en évidence lors de la transformation de LNH systémiques indolents en lymphomes de haut grade. Il a été montré qu'il existait des mutations inactivatrices de P53 dans certains LCP [67]. L'expression de P53 n'a cependant pas été corrélée à la survie dans notre étude, ni dans la série publiée par Braaten et al en 2003 [64]. Notre étude est la première à analyser l'ensemble de ces marqueurs dans la même série de patients et ne montre pas d'association significative entre eux ni avec la SG et la SSP en dehors de BCL6.

4.2 Les populations cellulaires du microenvironnement dans les LCP

Il a été montré que l'infiltrat macrophagique intra-tumoral pouvait avoir un impact pronostic significatif dans différents types de tumeurs malignes, notamment dans les lymphomes de Hodgkin, un infiltrat important de macrophages évalué par l'intensité du marquage CD68 a été corrélé à un taux de rechute plus important ainsi qu'à une SSP et une SG moins bonnes. Dans cette série l'importance de l'infiltrat était coté de 1 à 3, 3 représentant l'infiltrat le plus dense ayant un impact péjoratif [68]. Dans les DLBCL systémiques, plusieurs études se sont intéressées aux macrophages du microenvironnement tumoral. La plupart de ces études retrouvent un impact péjoratif de l'infiltrat CD68+ chez les patients traités par chimiothérapie (CHOP) sans Rituximab, alors qu'il devient favorable chez les patients traités par anti-CD20. Certaines études ont également étudié le phénotype M1 ou M2 des macrophages et montré une corrélation négative de l'expression du CD163 avec la survie des patients traités par R-CHOP [69,70]. Dans cette dernière étude, le nombre absolu de cellules CD68+ et de cellules CD163+ par champ était évalué visuellement et un seuil de 26 cellules par champ permettait de classer l'infiltrat comme faible ou important. Dans les LCP, il a été montré qu'il existait un infiltrat par des macrophages CD68+CD163+, de type M2 à l'origine d'une activation de STAT3 dans les cellules lymphomateuses. Le nombre de macrophages associés au tissu tumoral n'était pas

corrélé à la survie dans cette étude chez 43 patients [19]. L'intensité de l'infiltrat était classé en 2 groupes fort ou faible, ce qui correspondait à plus de 21 cellules CD68+ par champ en microscopie optique au grossissement x40 ou moins de 20 cellules respectivement. Dans notre étude, le nombre de cellules CD68+ a été rapporté en % du nombre de cellules par champ. Plusieurs seuils ont été testés pour évaluer l'impact pronostic mais ni le seuil de 10% ni de 20% n'ont permis d'atteindre le niveau de significativité statistique.

Dans un certain nombre de tumeurs solides et de LNH, il a été montré que la présence de lymphocytes T infiltrant la tumeur (TILs) pouvait influencer la survie de manière péjorative ou favorable en fonction du type de tumeur et du type de TILs. Dans les DLBCL systémiques, un infiltrat important des CD4+ > 20% a été associé à une meilleure SSP et une meilleure SG à 5 ans [71]. Concernant les LCP, une étude rétrospective sur 100 patients a montré que la présence d'un infiltrat de lymphocytes T péri-vasculaire était associée à un meilleur pronostic [72]. Cette étude n'a cependant pas analysé quel type de lymphocytes infiltrait la tumeur CD4, CD8, Treg ? L'étude de 22 cas de LCP a permis de montrer que les CD8+ représentaient la majorité des TILs, ceux-ci avaient une tendance à s'agréger dans les espaces péri-vasculaires. Leur localisation et leur densité étaient corrélées à l'expression de CXCL9 produite par les macrophages et les péricytes. En revanche les CD4+ étaient moins nombreux et les TILs FoxP3+ étaient très rares [25]. Malheureusement cette étude n'a pas analysé la corrélation entre cet infiltrat et le pronostic des patients. Dans un modèle murin de lymphome cérébral, il a été démontré que des lymphocytes T infiltraient progressivement la tumeur après inoculation, avec une prédominance de CD4+ qui apparaissent très précocement alors que les CD8+ ne sont retrouvés qu'après plusieurs jours. Les CD4+ se différencient rapidement en CD25+FoxP3+ (profil T régulateur : Treg) dont la proportion augmente graduellement avec la masse tumorale [73]. Un des objectifs principaux de notre étude était d'évaluer et de caractériser l'infiltrat lymphocytaire dans les LCP de nos patients via l'étude du CD3, du CD4, du CD25, de FoxP3 et du CD8. L'intensité de l'infiltrat de lymphocytes CD3+ a été cotée de 1+ à 4+ chez 41 patients. Pour l'analyse, 2 groupes ont été constitués 1-2+ et 3-4+ mais cette dichotomie n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative en terme de survie ($p=0,41$). Pour les CD8+, leur proportion était cotée en % de cellules positives par champ, malheureusement malgré l'analyse de différents seuils de 5 et 10%, notre étude échoue à mettre en évidence une différence de survie significative. Le marquage avec le CD8 n'était disponible que pour 24 patients, il est possible qu'avec un effectif plus important de malades la significativité statistique soit atteinte, en effet l'écart entre la SG médiane des 2 groupes est assez marqué (21,37 vs 3,97 mois et 14,85 vs 4,235 mois) et les p à 0,2477 et 0,133.

Le couple PD1-PD-L1 régule de façon négative la réponse immunitaire et favorise l'échappement tumoral. PD1 est exprimé par les lymphocytes T dont les TILs et PD-L1 par les cellules tumorales de différents cancers dont les LNH. L'interaction de PD1 et PD-L1 induit l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T activés et donc inhibe la réponse immune susceptible d'éliminer les cellules tumorales. L'étude de l'expression de ces molécules suscite un véritable engouement actuellement du fait de l'apparition dans l'arsenal thérapeutique d'inhibiteurs spécifiques de PD1, dont le Nivolumab, qui a montré des résultats prometteurs dans plusieurs essais cliniques, notamment dans une étude de phase I dans les lymphomes de Hodgkin réfractaires ou en rechute [74] ou le Pidilizumab dans une étude de phase II en association au Rituximab dans les lymphomes folliculaires [75]. Une étude, sur 20 résections chirurgicales de LCP, de l'expression de PD1 et PD-L1 a montré que 60% des TILs exprimaient PD1, 20% des TAMs exprimaient PD-L1 et 10% des cellules lymphomateuses. Le nombre de TILs CD8+ ne corrélait pas de manière significative avec l'expression de PD1 ni de PD-L1. Cette étude n'a pas évalué l'impact de l'infiltrat de TILs ni de l'expression de PD1 et PD-L1 sur la survie [76]. L'étude de l'expression de PD1 et de PD-L1 fait partie des objectifs de notre étude, mais les résultats ne sont actuellement disponibles que pour 6 patients dont 4 pour lesquels PD1 est exprimé par les TILs, De la même façon, nous poursuivons actuellement la caractérisation du microenvironnement avec l'étude de deux autres marqueurs jamais étudiés dans les LCP : le CD137 (=TNFRSF9), dont l'expression par les lymphocytes T et NK du microenvironnement des DLBCL systémiques a été associé à un meilleur pronostic [77], et FoxP1, qui au contraire a montré un impact négatif sur la SG dans les DLBCL systémiques [78].

5. CONCLUSION

Au cours des vingt dernières années, la prise en charge des LCP s'est considérablement améliorée et les stratégies thérapeutiques actuelles permettent aujourd'hui à 50-60% des patients d'avoir une rémission prolongée. Néanmoins, la survie de 40 à 50% des patients dépend des efforts qui seront faits dans les années à venir pour sélectionner des molécules qui cibleront les mécanismes de résistance de ces formes de LCP. L'identification précoce de ces patients grâce à l'établissement de nouveaux facteurs pronostics est un enjeu majeur. Plusieurs études dont celle-ci tentent de mettre en évidence des marqueurs clinico-biologiques ayant un impact pronostic. Actuellement plusieurs anomalies génétiques et moléculaires ont été mises en évidence mais leur impact pronostic n'est pas évalué et leur recherche en routine s'avère difficile et coûteuse. L'analyse des marqueurs histologiques est la plus reproductible pour la pratique quotidienne mais seule l'expression de BCL6 a pu être reliée à la survie des patients. Notre étude est la première à étudier l'ensemble des marqueurs exprimés par les cellules lymphomateuses et par le micro-environnement cellulaire en immunohistochimie et nous continuons à inclure les patients de manière prospective afin d'élargir notre série et d'avoir une cohorte plus homogène en terme de traitement ce qui pourrait permettre de faire ressortir des facteurs ou des associations de facteurs pronostiques histologiques.

6. BIBLIOGRAPHIE

- 1- Swerdlow, S.H., Campo, E., Lee Harris, N., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H. et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Lyon 2008; p157-166.
- 2- Hans, C.P., Weisenburger, D.D., Greiner, T.C., Gascoyne, R.D., Delabie, J., Ott, G. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004; 103:275-282.
- 3- Villano, J.L., Koshy, M., Shaikh, H., Dolecek, T.A. & McCarty, B.J. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*. 2011; 105: 1414-1418.
- 4- Camilleri-Broet, S., Criniere, E., Broet, P., Delwail, V., Mokhtari, K. Moreau, A. et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphoma : analysis of 83 cases. *Blood*. 2006; 107:190-196.
- 5- Linnebank, M., Schmidt, S., Kölsch, H., Linnebank, A., Heun, R., Schmidt-Wolf, I.G. et al. The methionine synthase polymorphism D919G alters susceptibility to primary central nervous system lymphoma. *Br J Cancer*. 2004. 90: 1969-1971.
- 6- Swerdlow, S.H., Campo, E., Lee Harris, N., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H. et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Lyon 2008; p240-241
- 7- Gonzalez-Aguilar, A., Idbaih, A., Boisselier, B., Habbita, N., Rossetto, M., Laurence, A. et al. Recurrent mutations of MYD88 and TBL1XR1 in primary central nervous system lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2012; 1: 5203-5211.
- 8- Courts, C., Montesinos-Rongen, M., Brunn, A., Bug, S., Siemer, D., Hans, V. et al. Recurrent inactivation of the PRDM1 gene in primary central nervous system lymphoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008 ; 7 :720-727.
- 9- Nakamura, M., Kishi, M., Sakaki, T., Hashimoto, H., Nakase, H., Shimada, K. et al. Novel tumor suppressor loci on 6q22-23 in primary central nervous system lymphomas. *Cancer Res*. 2003; 63:737-741.
- 10- Braggio, E., McPhail, E.R., Macon, W., Lopes, M.B., Schiff, D., Law, M. et al. Primary central nervous system lymphomas: a validation study of array-based comparative genomic hybridization in formalin-fixed paraffin-embedded tumor specimens. *Clin Cancer Res*. 2011; 17:4245-4253.

- 11- Braggio, E., Van Wier, S., Ojha, J., McPhail, E., Asmann, Y.W., Egan, J. et al. Genome-Wide Analysis Uncovers Novel Recurrent Alterations in Primary Central Nervous System Lymphomas. *Clin Cancer Res.* 2015 May 19 Epub.
- 12- Montesinos-Rongen, M., Schmitz, R., Brunn, A., Gesk, S., Richter, J., Hong, K. et al. Mutations of CARD11 but not TNFAIP3 may activate the NF-kappaB pathway in primary CNS lymphoma. *Acta Neuropathol.* 2010; 120: 529-535.
- 13- Schwindt, H., Vater, I., Kreuz, M., Montesinos-Rongen, M., Brunn, A., Richter, J. et al. Chromosomal imbalances and partial uniparental disomies in primary central nervous system lymphoma. *Leukemia.* 2009; 23: 1875-1884.
- 14- A. Montesinos-Rongen, M., Godlewska, E., Brunn, A., Wiestler, O.D., Siebert, R., Deckert, M. Activating L265P mutations of the MYD88 gene are common in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol.* 2011; 122:791-792.

B. Nakamura, T., Tateishi, K., Niwa, T., Matsushita, Y., Tamura, K., Kinoshita, M. et al. Recurrent mutations of CD79B and MyD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015 Jun 25: Epub.
- 15- Montesinos-Rongen, M., Schäfer, E., Siebert, R., Deckert, M. Genes regulating the B cell receptor pathway are recurrently mutated in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol.* 2012; 124:905-906.
- 16- Rubenstein, J.L., Fridlyand, J., Shen, A., Aldape, K., Ginzinger, D., Batchelor, T. et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood.* 2006 ; 107 :3716-3723.
- 17- Fischer, L., Hummel, M., Korfel, A., Lenze, D., Joehrens, K., Thiel, E. Differential micro-RNA expression in primary CNS and nodal diffuse large B-cell lymphomas. *Neuro-oncology.* 2011; 13:1090-1098.
- 18- Sung, C.O., Kim, S.C., Karnan, S., Karube, K., Shin, H.J., Nam, D.H. et al. Genomic profiling combined with gene expression profiling in primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2011; 117: 1291-1300.
- 19- Komohara, Y., Horlad, H., Ohnishi, K., Ohta, K., Makino, K., Hondo, H. et al. M2 macrophage/microglial cells induce activation of Stat3 in primary central nervous system lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* 2011;51:93-9.
- 20- Yang, S.H., Lee, K.S., Kim, I.S., Hong, J.T., Sung, J.H., Son, B.C. et al. Long-term survival in primary CNS lymphoma treated by high-dose methotrexate

- monochemotherapy: role of STAT6 activation as prognostic determinant. *J Neurooncol.* 2009 ; 92 :65-71.
- 21- Fischer, L., Korfel, A., Pfeiffer, S., Kiewe, P., Volk, H.D., Cakiroglu, H., et al. CXCL13 and CXCL12 in central nervous system lymphoma patients. *Clini Cancer Res.* 2009; 15:5968-5973.
- 22- Smith, J.R., Braziel, R.M., Paoletti, S., Lipp, M., Uguccioni, M., Rosenbaum, J.T. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2003; 101: 815-821.
- 23- Smith, J.R., Falkenhagen, K.M., Coupland, S.E., Chipps, T.J., Rosenbaum, J.T., Braziel, R.M. Malignant B cells from patients with primary central nervous system lymphoma express stromal cell-derived factor-1. *Am J Clin Pathol.* 2007 ; 127:633-41.
- 24- Ponzoni, M., Issa, S., Batchelor, T.T., Rubenstein, J.L. Beyond high-dose methotrexate and brain radiotherapy : novel targets and agents for primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2014; 25: 316-322.
- 25- Venetz, D. Ponzoni, M., Schiraldi, M., Ferreri, A.J., Bertoni, F., Doglioni, C. et al. Perivascular expression of CXCL9 and CXCL12 in primary central nervous system lymphoma : T-cell infiltration and positioning of malignant B cells. *Int J Cancer.* 2010; 127:2300-2312.
- 26- Wang, C., Carnevale, J., Rubenstein, J.L. Progress in central nervous system lymphoma. *Br J Haematol.* 2014; 166: 311-325.
- 27- Küker, W., Nägele, T., Thiel, E., Weller, M., Herrlinger, U. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI response criteria revised. *Neurology.* 2005; 65: 1129-1131.
- 28- Küker, W., Nägele, T., Korfel, A., Heckl, S., Thiel, E., Bamberg, M. et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neuro-oncol.* 2005; 72: 169-177.
- 29- Mohile, N.A., Deangelis, L.M., Abrey, L.E. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro-oncology.* 2008; 10:223-228.
- 30- Kawai, N., Zhen, H., Miyake, K., Yamamoto, Y., Nishiyama, Y., Tamiya, T. Prognostic value of pretreatment ¹⁸F-FDG PET in patients with primary central nervous system lymphoma: SUV-based assessment. *J Neurooncol.* 2010; 100:225-232.
- 31- Korfel, A., Elter, T., Thiel, E., Hanel, M., Mohle, R., Schroers, R. et al. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose

- chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica*. 2013; 98:364-370.
- 32- Korfel, A., Schlegel, U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:317-327.
- 33- Bessel, E.M., Lopez-Guillermo, A., Villa, S. . Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: An analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 231-236.
- 34- Morris, P.G., Correa, D.D., Yohalom, J., Raizer, J.J., Schiff, D., Grant, B. et al. Rituxiab, 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;31:3971-3979.
- 35- Thiel, E., Korfel, A., Martus, P., Kanz, L., Griesinger, F., Rauch, M. et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1036-1047.
- 36- Glantz, M.J., Cole, B.F., Recht, L., Akerley, W., Mills, P., Saris, S. et al. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol*. 1998; 16: 1561-1567.
- 37- Khan, R.B., Shi, W., Thaler, H.T., Deangelis, L.M., Abrey, L.E. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neuro-oncol*. 2002; 58:175-178.
- 38- Abrey, L.E., Moskowitz, C.H., Mason, W.P., Crump, M., Stewart, D., Forsyth, P. et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intend-to-treat analysis. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 4151-4156.
- 39- DeAngelis, L.M., Seiferheld, W., Schold, S.C., Fisher, B., Schultz, C.J.; Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4643-4648.
- 40- Ferreri, A.J., Reni, M., Foppoli, M., Martelli, M., Pangalis, G.A., Frezzato, 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.

- 41- Ferreri, A.J., Dell'Oro, S., Foppoli, M., Bernardi, M., Brandes, A.A., Tosoni, A. et al. MATILDE regimen followed by radiotherapy is an active strategy against primary CNS lymphomas. *Neurology*. 2006;66:1435-1438.
- 42- Ferreri, A.J., Ciceri, F., Brandes, A.A., Montanari, M., Balzarotti, M., Spina, M. et al. MATILDE chemotherapy regimen for primary CNS lymphoma: results at a median follow-up of 12 years. *Neurology*. 2014;82:1370-1373.
- 43- Rubenstein, J.L., His, E.D., Johnson, J.L., Jung, S.H., Nakashima, M.O., 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: 3061-3068.
- 44- Rubenstein, J.L., Combs, D., Rosenberg, J., Levy, A., McDermott, M., Damon, L. et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood*. 2003; 101: 466-468.
- 45- Batchelor, T.T., Grossman, S.A., Mikkelsen, T., Ye, X., Desideri, S., Lesser, G.J. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2011; 76: 929-930.
- 46- Hoang-Huan, K., Bessell, E., Bromberg, J., Hottinger, A.F., Preusser, M., Rudà, R. et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol*. 2015; 16:e322-332.
- 47- Rubenstein, J.L., 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.
- 48- Rubenstein, J.L., Li, J., Chen, L., Advani, R., Drappatz, J., Gerstner, E. et al. Multicenter phase 1 trial of intraventricular immunochemotherapy in recurrent CNS lymphoma. *Blood*. 2013; 121: 745-751.
- 49- Kadoch, C., Li, J., Wong, V.S., Chen, L., Cha, S., Munster, P.N. et al. Complement activation and intraventricular rituximab distribution in recurrent central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2013; 20: 1029-1041.
- 50- Soussain, C., Hoang-Xuan, K., Taillandier, L., Fourme, E., Choquet, S., Witz, F. et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma : Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol*. 2008; 26, 2512-2518.
- 51- Illerhaus, G., Muller, F., Feurhake, F., Schafer, A.O., Ostertag, C. Finke, J. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating

- radiotherapy as front-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica*. 2008; 93:147-148.
- 52- Schorb, E., Kasenda, B., Atta, J., Kaun, S., Morgner, A., Hess, G. et al. Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation. *Haematologica*. 2013; 98: 765-770.
- 53- Omuro, A., Correa, D.D., DeAngelis, L.M., Moskowitz, C.H., Matasar, M.J., Kaley, T.J. et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015; 125: 1403-1410.
- 54- Weller, M., Martus, P., Roth, P., Thiel, E., Korfel, A. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro-oncol*. 2012; 14: 1481-1484
- 55- Plotkin, S.R., Betensky, R.A., Hochberg, F.H., Grossman, S.A., Lesser, G.J., Nabors, L.B. et al. treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin cancer Res*. 2004; 10:5643-5646.
- 56- Bessell, E.M., Graus, F., Lopez-Guillermo, A., Lewis, S.A., Villa, S., Verger, E. et al. Primary non-hodgkin lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy : long term survival and prognostic factors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2004; 59:501-508.
- 57- Ferreri, A.J., Blay, J.Y., Reni, M., Pasini, F., Spina, M., Ambrosetti, A. et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphoma : the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21:266-272.
- 58- Abrey, L.E., Ben-Porat, L., Panageas, K.S., Yahalom, J., Berkey, B., Curran, W. et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 5711-5715.
- 59- Momota, H., Narita, Y., Maeshima, A.M., Miyakita, Y., Shinomiya, A., Maruyama, T. et al. Prognostic value of immunohistochemical profile and response to high-dose methotrexate therapy in primary CNS lymphoma. *J Neuro-oncol*. 2010; 98: 341-348.
- 60- Lossos, C., Bayraktar, S., Weinzierl, E., Younes, S.F., Hosein, P.J., Tibshirani, R.J. et al. LMO2 and BCL6 are associated with improved survival in primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol*. 2014; 165:640-648.
- 61- Montesinos-Rongen, M., Küppers, R., Schlüter, D., Spieker, T., Van Roost, D., Schaller, C. et al. Primary central nervous system lymphomas are derived from germinal-center B cells and show a preferential usage of the V4-34 gene segment. *Am J Pathol*. 1999; 155: 2077-2086.

- 62- Montesinos-Rongen, M., Brunn, A., Bentink, S., Basso, K., Lim, W.K., Klapper, W. et al. Gene expression profiling suggests primary central nervous system lymphomas to be derived from a late germinal center B cell. *Leukemia*. 2008; 22:400-405.
- 63- Levy, O., DeAngelis, L.M., Filippa, D.A., Panageas, K.S., Abrey, L.E. Bcl-6 predicts improved prognosis in primary central nervous system lymphoma. *Cancer*. 2008; 112:151-156.
- 64- Braaten, K.M., Betensky, R.A., de Leval, L., Okada, Y., Hochberg, F.H., Louis, D.N. et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2003; 9:1063-1069.
- 65- Gascoyne, R.D., Adomat, S.A., Krajewski, S., Krajewska, M., Horsman, D.E., Tolcher, A.W. et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997; 90:244-251.
- 66- Brunn, A., Nagel, I., Montesinos-Rongen, M., Klapper, W., Vater, I., Paulus, W. et al. Frequent triple-hit expression of MYC, BCL2, and BCL6 in primary lymphoma of the central nervous system and absence of a favorable MYC(low)BCL2 (low) subgroup may underlie the inferior prognosis as compared to systemic diffuse large B cell lymphomas. *Acta Neuropathol*. 2013;126:603-605.
- 67- Nozaki, M., Tada, M., Matsumoto, R., Sawamura, Y., Abe, H., Iggo, R.D. Rare occurrence of inactivating p53 gene mutations in primary non-astrocytic tumors of the CNS: reappraisal by yeast functional assay. *Acta Neuropathol*. 1998; 95:291-296.
- 68- Steidl, C., Lee, T., Shah, S.P., Farinha, P., Han, G., Nayar, T. et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 362:875-885.
- 69- Nam, S.J., Go, H., Paik, J.H., Kim, T.M., Heo, D.S., Kim, C.W. et al. An increase of M2 macrophages predicts poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:2466-2476.
- 70- Riihijärvi, S., Fiskvik, I., Taskinen, M., Vajavaara, H., Tikkala, M., Yri, O. et al. Prognostic influence of macrophages in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a correlative study from a Nordic phase II trial. *Haematologica*. 2015; 100:238-245.
- 71- Ansell, S.M., Stenson, M., Habermann, T.M., Jelinek, D.F., Witzig, T.E. CD4+ T-cell immune response to large B-cell non-Hodgkin's lymphomas predicts patient outcome. *J Clin Oncol*. 2001; 19:720-726.

- 72- Ponzoni, M., Berger, F., Chassagne-Clement, C., Tinguely, M., Jouvot, A., Ferreri, A.J. et al. Reactive perivascular T-cell infiltrate predicts survival in primary central nervous system B-cell lymphomas. *Br J Haematol.* 2007; 138:316-323.
- 73- Donnou, S., Galand, C., Daussy, C., Crozet, L., Fridman, W.H., Sautes-Fridman, C., Fisson, S. Immune adaptative microenvironment profiles in intracerebral and intrasplenic lymphomas share common characteristics. *Clin Exp Immunol.* 2011; 165:329-337.
- 74- Ansell, S.M., Lesokhin, A.M., Borrello, I., Halwani, A., Scott, E.C., Gutierrez, M. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372:311-319.
- 75- Westin, J.R., Chu, F., Zhang, M., Fayad, L.E., Kwak, L.W., Fowler, N. et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:69-77.
- 76- Berghoff, A.S., Ricken, G., Widhalm, G., Rajky, O., Hainfellner, J.A., Birner, P. et al. PD1 (CD279) and PD-L1 (CD274, B7H1) expression in primary central nervous system lymphomas (PCNSL). *Clin Neuropathol.* 2014;33:42-49.
- 77- Alizadeh, A.A., Gentels, A.J., Alencar, A.J., Liu, C.L., Kohrt, H.E., Houot, R. et al. Prediction of survival in diffuse large B-cell lymphoma based on the expression of 2 genes reflecting tumor and microenvironment. *Blood.* 2011;118:1350-1358.
- 78- Banham, A.H., Connors, J.M., Brown, P.J., Cordell, J.L., Ott, G., Sreenivasan, G. et al. Expression of the FoxP1 transcription factor is strongly associated with inferior survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1065-1072.

7. ANNEXES

Annexe 1 :

Classification OMS des lymphomes (2008)

LYMPHOMES B	LYMPHOMES T et NK
Prolifération de Cellules B « précurseurs » <i>Lymphome /leucémie lymphoblastique B</i>	Prolifération de Cellules T « précurseurs » <i>Lymphome/leucémie lymphoblastique T</i>
Proliférations B matures (périphériques) <i>Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B /</i> Lymphome lymphocytaire <i>Leucémie prolymphocytaire B</i> Lymphome splénique de la zone marginale Leucémie à tricholeucocytes <u>Lymphome B splénique/leucémie inclassable</u> Lymphome lymphoplasmocytaire Maladies des chaînes lourdes Tumeurs plasmocytaires Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du MALT (lymphome du MALT) Lymphome de la zone marginale ganglionnaire Lymphome folliculaire <u>Lymphome primitif cutané centro-folliculaire</u> Lymphome à cellules du manteau Lymphome diffus à grandes cellules B <u>Lymphome B à grandes cellules riche en c. T/histiocytes</u> <u>Lymphome B à grandes cellules du SNC</u> <u>Lymphome B à grandes cellules primitif cutané, de type jambe</u> <u>Lymphome B à grandes cellules EBV+ du sujet âgé</u> <u>Lymphome B à grandes cellules associé à une inflammation chronique</u> Granulomatose lymphomatoïde Lymphome B à grandes cellules du médiastin (thymique) Lymphome B à grandes cellules intravasculaire <u>Lymphome B à grandes cellules ALK+</u> Lymphome plasmablastique Lymphome B à grandes cellules associé à une maladie de Castleman multicentrique HHV8+ Lymphome primitif des séreuses Lymphome de Burkitt / leucémie de Burkitt <u>Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires entre L. B à grandes c. et Burkitt</u> <u>Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires entre L. B à grandes c. et Hodgkin</u>	Proliférations T matures (périphériques) <i>Leucémie prolymphocytaire T</i> Leucémie lymphocytaire T à gros grains <u>Syndromes lymphoprolifératifs chroniques à cellules NK</u> Leucémie agressive à cellules NK <u>Syndromes lymphoprolifératifs T EBV+ de l'enfant</u> Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+) Lymphome T/NK extraganglionnaire, de type nasal Lymphome T associé à une entéropathie Lymphome T hépatosplénique Lymphome T sous-cutané de type panniculite Mycosis fongoïde Syndrome de Sézary Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés <u>Lymphomes T primitifs cutanés, de sous-type rare</u> <u>Lymphomes T primitifs cutanés gamma-delta</u> <u>Lymphomes primitifs cutanés agressifs épidermotropes CDS+ cytotoxiques</u> <u>Lymphomes primitifs cutanés CD4+</u> Lymphomes T périphériques sans autre précision Lymphome T angio-immunoblastique <u>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+</u> <u>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-</u>

Les entités *en italique* sont des entités provisoires.
Les entités les plus fréquentes sont surlignées en caractères gras.
Les nouvelles entités sont soulignées.

Annexe 2 : Fiche de recueil de données

Données cliniques :

Nom, prénom :

Date de Naissance :

Sexe :

Date du diagnostic (anapath) :

ECOG/PS :

Age au diagnostic :

Signes systémiques :

Atteinte oculaire :

Type de chimiothérapie :

Date de la première cure :

Traitement(s) de rattrapage (O/N), type :

Radiothérapie (O/N), date :

Réponse au traitement de première ligne (CR, PR, SD, PD) :

Durée de la réponse :

Date dernières nouvelles/décès :

Données paracliniques :

Biologie : LDH :

Protéinorachie :

Autres :

Imagerie : Lésions multiples :

Localisation de(s) lésions :

Données histologiques :

Envahissement du LCR :

Biopsie : Chirurgicale / Stéréotaxique

Immunohistochimie :

marqueur	+/%	-						
CD19			P53			FoxP3		
CD20			MYC			CD137		
CD10			CD3			CD56		
MUM1			CD4			PD1		
BCL6			CD8			PD-L1		
BCL2			CD68			FoxP1		
Ki67			CD163			CD117		
CD138			CD25			Tryptase		

Annexe 3 : Critères de réponse

	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 plus 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

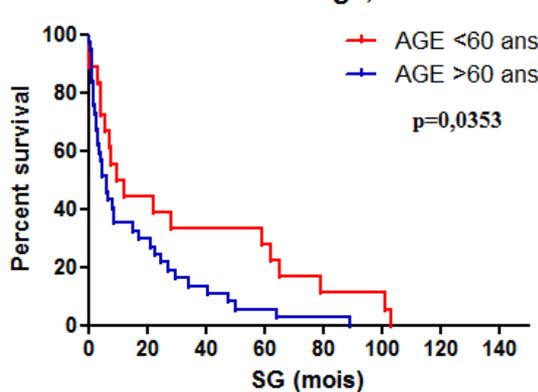
*: en cas d'atteinte initiale du LCR, la cytologie du LCR devra être examinée à partir d'un prélèvement lombaire

** : si l'anomalie focale reste stable ou disparaît, les patients seront considérés en RC

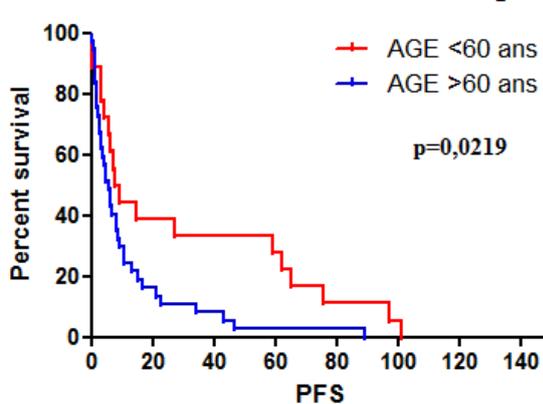
*** : Persistance d'un infiltrat non tumoral dans le vitré ou anomalie de la rétine non suspecte de malignité. On pourra étayer le diagnostic avec un dosage d'IL10 dans la chambre antérieure de l'œil si l'examen est possible

Annexe 4 : Courbes de SG et SSP en fonction de l'âge

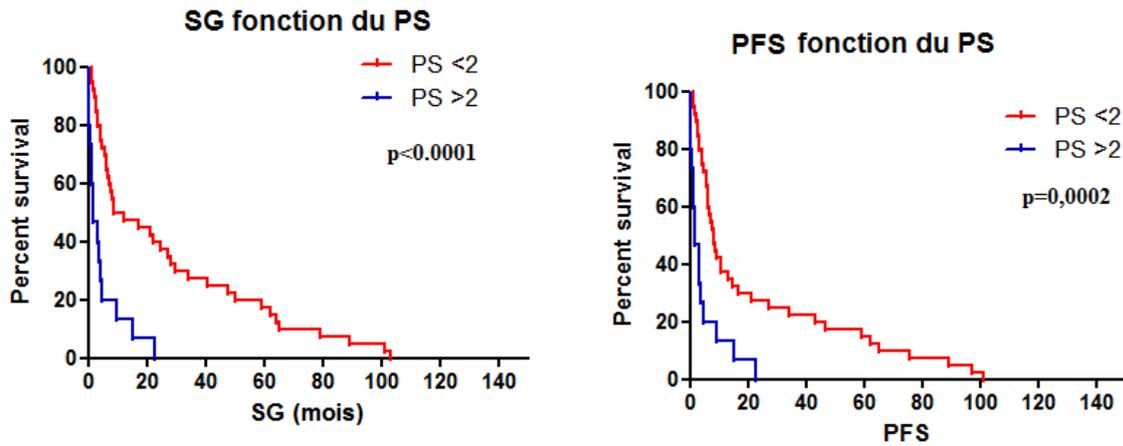
SG en fonction de l'âge, cut-off 60 ans



PFS en fonction de l'âge

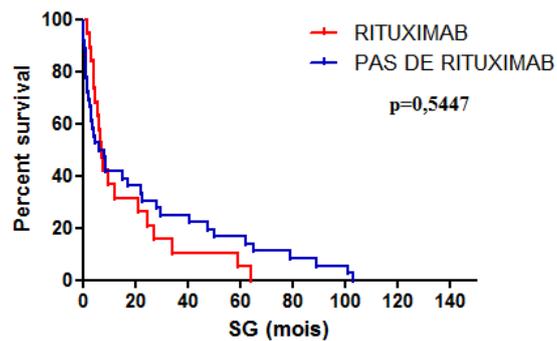


Annexe 5 : Courbes de SG et SSP en fonction du PS

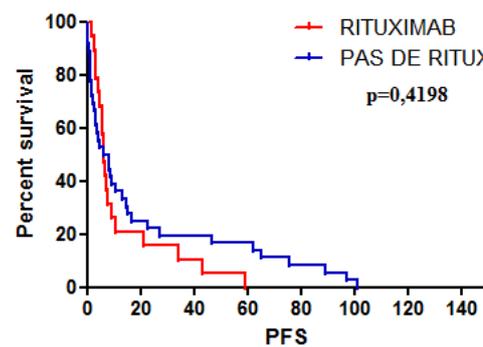


Annexe 6 : Courbes de SG et SSP en fonction du traitement ou non par Rituximab

SG en fonction de l'administration de Rituximab



PFS en fonction de l'administration de Rituximab



Annexe 7 : Principaux protocoles de chimiothérapie conventionnelle des LCP

Schéma MBVP avec ou sans Rituximab J1=J28 2 cycles

Méthotrexate	IV	3g/m ²	Dans 500ml de SSI en 30min	J1 et J15
VP16	IV	100mg/m ²	Dans 500ml de SSI en 1H	J2
BCNU	IV	100mg/m ²	Dans 500ml de G5% en 1H	J3
Prednisone	PO	60mg/m ² /j		J1 à J5

Puis Aracytine haute dose J1=J28 2 cycles

Cytarabine	IV	3g/m ²	Dans 500ml de G5% en 3H	J1 et J2
------------	----	-------------------	-------------------------	----------

+/- Rituximab 375mg/m² à J1 de chaque cure

Schéma MPV 3 cycles J1=J28 suivi d'Aracytine HD « cyclez J1=J28

Méthotrexate	IV	3,5g/m ²	Dans 500ml de SSI en 2H	J1 et J15
Vincristine	IV	1,4mg/m ² max 2mg	En 5 min	J1 et J15
Procarbazine	PO	100mg/m ²		J1 à J7

Cytarabine	IV	3g/m ²	Dans 500ml de G5% en 3H	J1 et J2
------------	----	-------------------	-------------------------	----------

Schéma COP-COPADEM J1=J21 x2, 1^{er} cycle à J7 du COP

COP			
Cyclophosphamide	IV	300mg/m ²	J1
Vincristine	IV	1mg/m ² max 2mg	J1
Méthylprednisolone	IV	1mg/kg/12h	J1
COPADEM			
Vincristine	IV	1,4mg/m ² max 2mg	J1
Méthotrexate	IV	3g/m ² en 3H	J1
Acide folinique	IV	25mg/6H	J2 à J4
Adriamycine	IV	60mg/m ²	J2
Cyclophosphamide	IV	250mg/m ² /12H	J2 à J4
Méthylprednisolone	IV	1mg/kg/12h	J1

Schéma CYM J1=J21 x2

Méthotrexate	IV	3g/m ² en 3H	J1
Acide folinique	IV	25mg/6H	J2 à J4
Cytarabine	IV	100mg/m ² sur 24H en IVSE	J2 à J6

+/- Rituximab 375mg/m² à J1 de chaque COPADEM et chaque CYM en fonction des centres

Annexe 8 : Protocoles de chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de CSH

Protocole BEAM

BCNU	IV	300mg/m ²	J-7
étoposide	IV	200mg/m ²	J-6 à J-3
Cytarabine	IV	200mg/m ²	J-6 à J-3
Melphalan	IV	140mg/m ²	J-2

Protocole Thiotepa+Busulfan+Cyclophosphamide

Thiotepa	IV	250mg/m ² /j	Dans 250ml G% sur 1H	J-9 J-8 et J-7
Busulfan	IV	0,8mg/kg/prise x10, réduction de dose de 40% si >60 ans	Perfusions de 2H, 0,5mg/ml/6H	J-6 J-5 et J-4
Rivotril	IV	2mg/j	Début 12h avant le busulfan jusqu'à 24H après	
Cyclophosphamide	IV	60mg/kg/j	Dans 250ml de G5% en 1H	J-3 et J-2
Uromitexan	IV	2quidose au cyclophosphamide	En IVSE sur 24H	J-3 et J-2

Réinjection des CSP à J0 pour les 2 protocoles

LYMPHOMES CEREBRAUX PRIMITIFS : ETUDE DE 60 CAS EN PICARDIE

Introduction. Les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) sont particulièrement agressifs. Leur prise en charge repose sur la chimiothérapie avec de fortes doses de Méthotrexate et l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou la radiothérapie encéphalique. Leur pronostic reste sombre avec un grand nombre de patients réfractaires ou en rechute précoce. L'objectif de cette étude est de caractériser les cellules tumorales et leur micro-environnement et d'identifier les facteurs pronostics clinico-biologiques de cette pathologie. *Matériel et méthodes.* Tous les patients immunocompétents de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une biopsie cérébrale chirurgicale ou stéréotaxique au CHU d'Amiens entre janvier 2000 et janvier 2015 ont été inclus rétrospectivement, soit 60 patients. Les données cliniques, la prise en charge thérapeutique ainsi que la réponse au traitement ont été colligées. Les marqueurs tumoraux CD10, BCL6, BCL2, MYC, P53 ont été étudiés sur les prélèvements anatomopathologiques, de même que le CD68, CD163, CD3, CD4, CD8, FoxP3 pour les populations cellulaires du micro-environnement. *Résultats.* L'âge <60 ans et le Performans Status <2 au diagnostic étaient associés à une plus grande probabilité d'obtenir une rémission complète (RC) ($p=0,0263$), à une meilleure survie globale (SG) ($p=0,0353$ et $<0,0001$) et survie sans progression (SSP) ($p=0,0219$ et $0,0002$). La réalisation d'une autogreffe ou de radiothérapie augmentent également la probabilité de RC ($p=0,0223$ et $0,0035$), la SG ($p=0,012$ et $<0,0001$) et la SSP ($p=0,0053$ et $<0,0001$). Parmi les marqueurs étudiés, seule l'expression de BCL6 par les cellules lymphomateuses était associée à une meilleure SG ($p=0,0414$). *Conclusion.* La caractérisation des LCP et de leur micro-environnement reste délicate compte tenu de la faible quantité de tissu obtenu après biopsie stéréotaxique. D'autres études doivent être menées pour approfondir la connaissance des facteurs associés au pronostic des LCP.

Mots-clés : lymphomes cérébraux primitifs, micro-environnement, BCL6

PRIMARY CNS LYMPHOMA : STUDY OF 60 CASES IN PICARDIE

Introduction. Primary Central Nervous System Lymphomas (PCNSL) are particularly aggressive subtype of non-Hodgkin Lymphoma. Treatment is based on chemotherapy with high-dose Methotrexate and dose-intensive chemotherapy consolidation with autologous stem cell transplantation for younger patients or radiation therapy for older. Prognosis remain poor with significant proportion of refractory patients or early relapses. The purpose of this study was to characterize the tumor cells and their microenvironment and to identify prognostic factors for PCNSL. *Materials and methods.* 60 immunocompetent patients >18 years presenting with brain tumor which lead to brain surgical or stereotaxic biopsy at Amiens University Hospital between January 2000 and January 2015 were included. Clinical data, therapeutics administered and responses to treatment were recorded. Immunohistochemical staining for CD10, BCL6, BCL2, MYC, P53 were analyzed, such as CD68, CD163, CD3, CD4, CD8, FoxP3 cellular populations of the microenvironment. *Results.* Age <60 years and Performans Status <2 at diagnosis were associated with higher probability to achieve complete remission (CR) ($p=0,0263$), with better overall survival (OS) ($p=0,0353$ et $<0,0001$) and better progression free survival (PFS) ($p=0,0219$ et $0,0002$). Autologous stem cell transplantation and whole brain radiation therapy get greater proportion of CR ($p=0,0223$ et $0,0035$), longer OS ($p=0,012$ et $<0,0001$) and PFS ($p=0,0053$ et $<0,0001$). Within all histological markers studied, only BCL6 expression was associated with improved OS ($p=0,0414$) but not PFS ($p=0,0817$). *Conclusion.* PCNSL tumor cells and microenvironment are quite difficult to characterize because stereotaxic brain tumor biopsies bring small tissue sample and almost all of the tissue available is used for diagnosis. Further studies are needed to increase our knowledge of prognostic factors associated with this disease.

Key words : primary CNS lymphoma, microenvironment, BCL6