

AIH



Prophylaxie neuro méningée des LBDGC:  
**NON**

Dr Lucie Oberic

IUC Toulouse Oncopole

25 septembre 2020

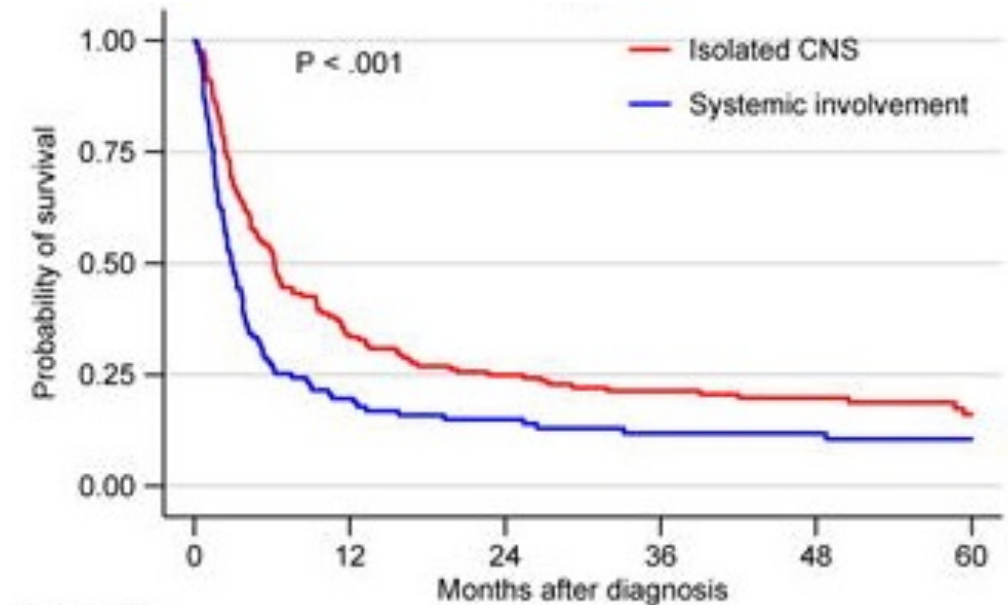


INSTITUT UNIVERSITAIRE  
DU CANCER DE TOULOUSE  
Oncopole



# Rechute neuroméningée dans les LBDGC

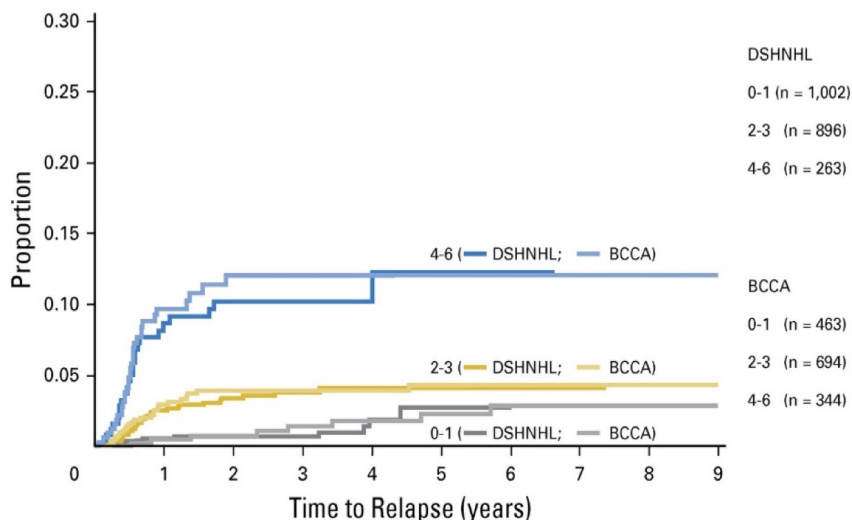
- Complication rare mais grave
  - - 6% dans les Lymphomes de Burkitt
  - - 5% dans LBDGC
  - - 30% dans les lymphome B de haut grade (HGBCL)
- Rechute parenchymateuse > méningée
- Médiane de survie inférieure à 1 an



# Pour qui?

CNS IPI

Facteurs de risque	Groupes de risque	Risque de RNM à 2 ans
Âge > 60 ans	Faible (0-1 facteur)	0,60%
PS ≥ 2	Intermédiaire (2-3 facteurs)	3,40%
Extranodal > 1	Elevé (≥ 4 facteurs)	10,20%
Stade III-IV		
LDH élevées		
Atteinte rein/surrénales		

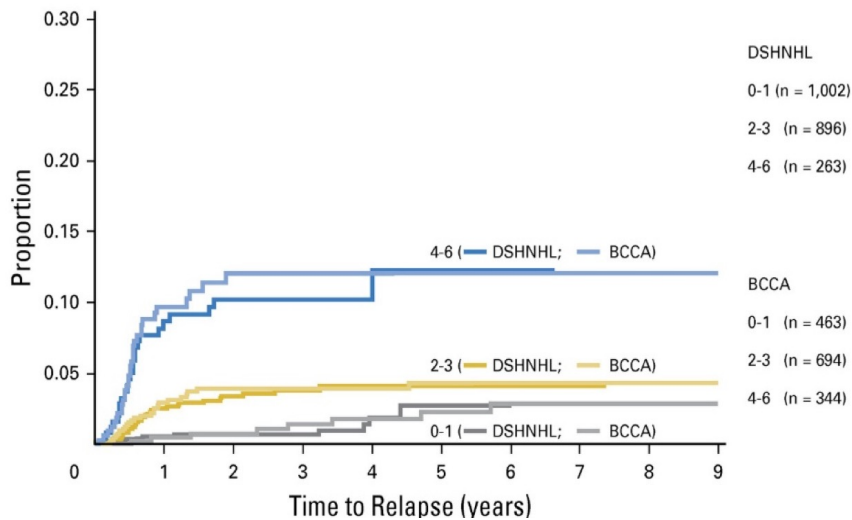


# Pour qui?

CNS IPI

Caractéristiques biologiques

Localisations à risque  
Testicule, sein, utérus  
(20-40%)



Double expresseur BCL2/MYC

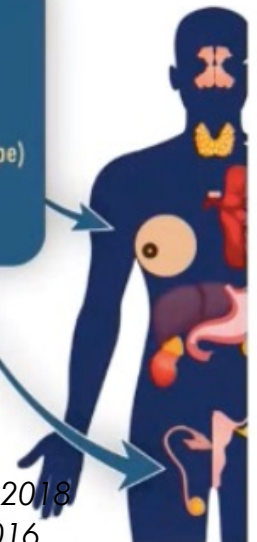
Double/triple Hit (10-13%)

CD5+ (33%)

Savage KJ, Blood 2016,  
Fletcher CD leuk lymph 2014

- Breast • Testicle
- Uterus • Skin leg-type
- MYD88 / CD79B mutations (MCD genotype, ABC phenotype)
- High risk of CNS recurrence (stage-independent)

Tomita N, leuk lymph 2018  
El Galaly TC, Blood 2016



# Comment?

Rituximab

↓ risque de rechute CHOP vs R-CHOP (6,9% vs 4,1%)

Etoposide

↓ risque avec etoposide non prouvé sous R-chimiothérapie

Intra thécale

Pas de bénéfice

MTX HD

Pourrait diminuer le risque à 3%

# Méthotrexate haute dose

## MODALITES

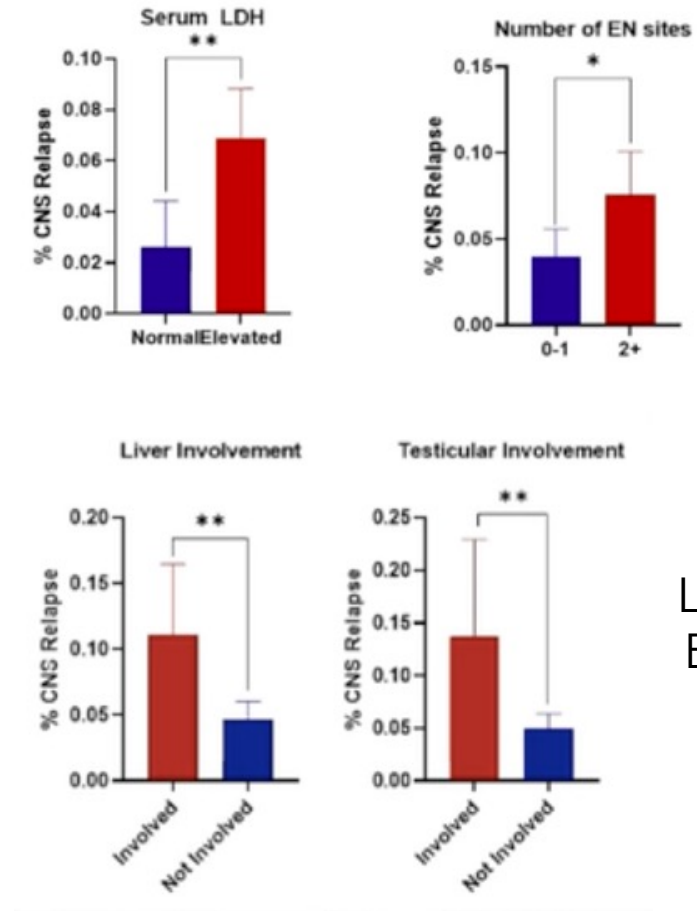
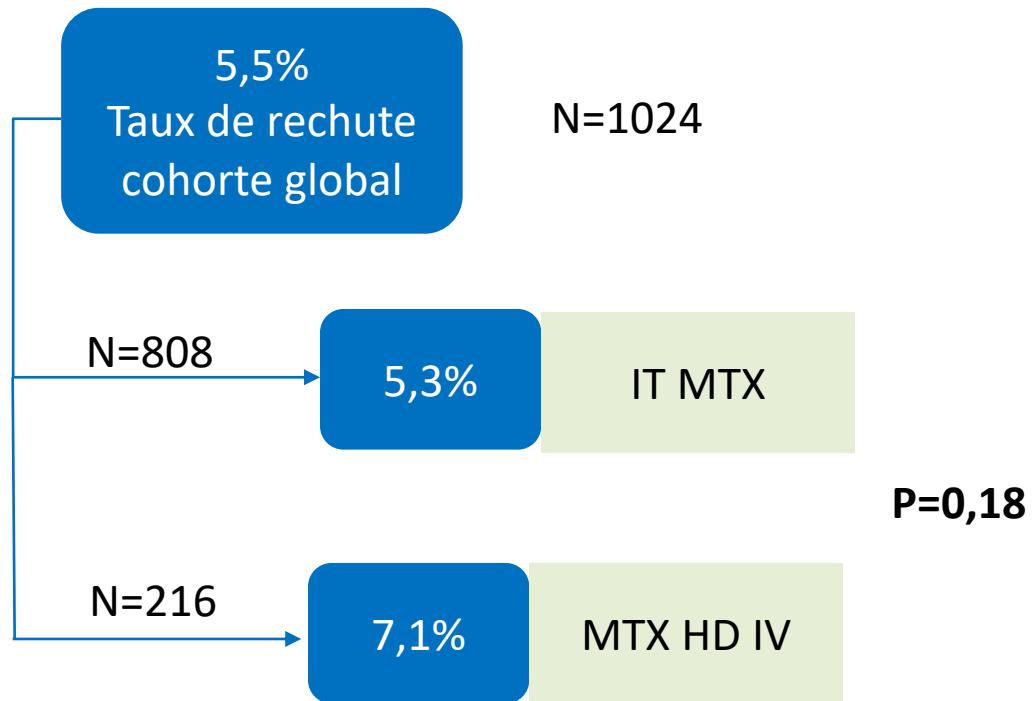
- Consensus 3gr/m<sup>2</sup>
- Alcalinisation urinaire, hyperhydratation, rescue acide folinique, dosage methotrexatémie
  - Centre spécialisé
- Penser aux interactions médicamenteuses (bactrim fort, IPP..)
- Toxicité rénale, muqueuse, cutanée, hématologique
  - Experience Toulouse: n=468, 14,9% IRA dont 7% sévère; 17 patients admis en réanimation dont 2 décès  
Medrano C, Leuk Llymp 2021

## TIMING?

- Administration concomitante: ?
- Intercalé entre les cycles de rchop: altération de la dose intensive
  - N=334, si MHDi, 20% de decalage, augmentation des toxicites, pas de difference de RCM avec MHD  
fin de traitement Wilson M, Blood advances 2020

# Intrathécale contre Méthotrexate HD

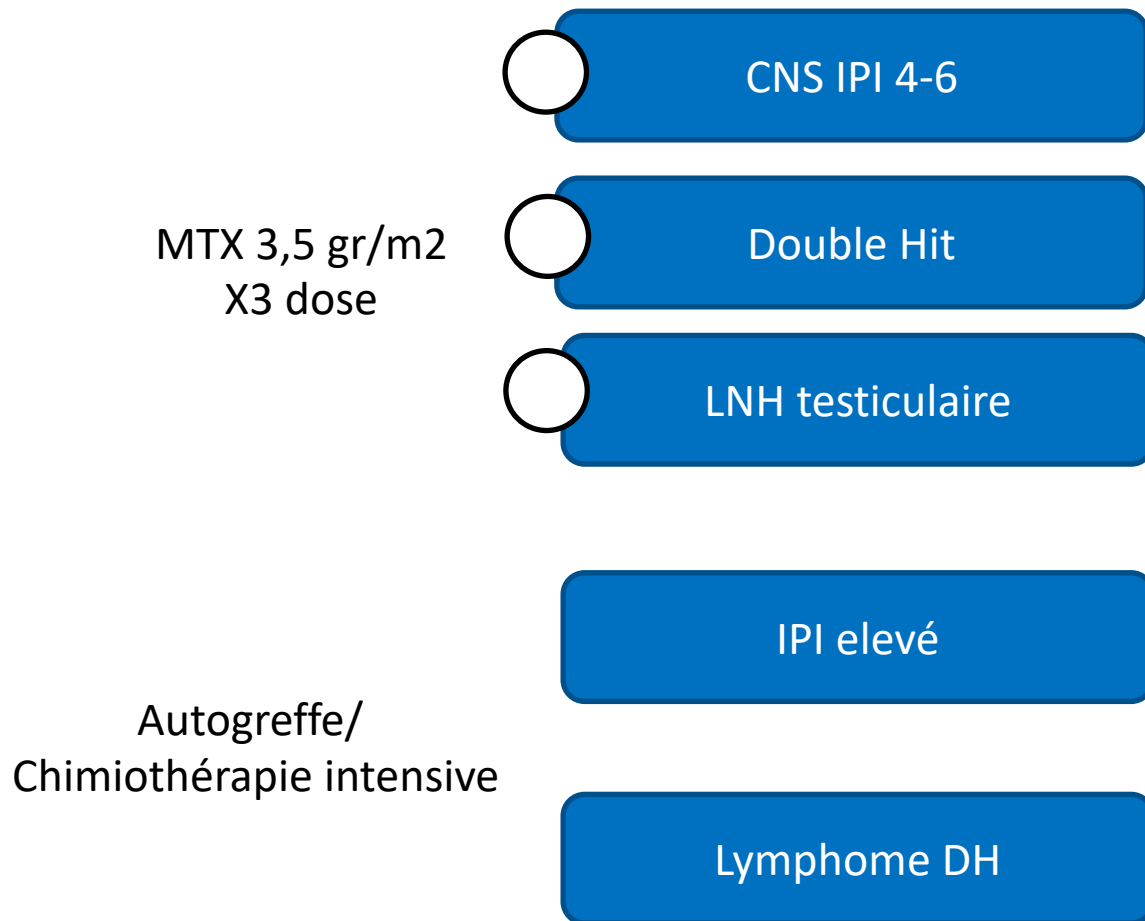
- Etude multicentrique US, 19 centres académiques, jan 2013-dec 2019



Localisation foie  
Et testis à risque  
De RCM

# Et si la meilleure prophylaxie était le contrôle systémique?

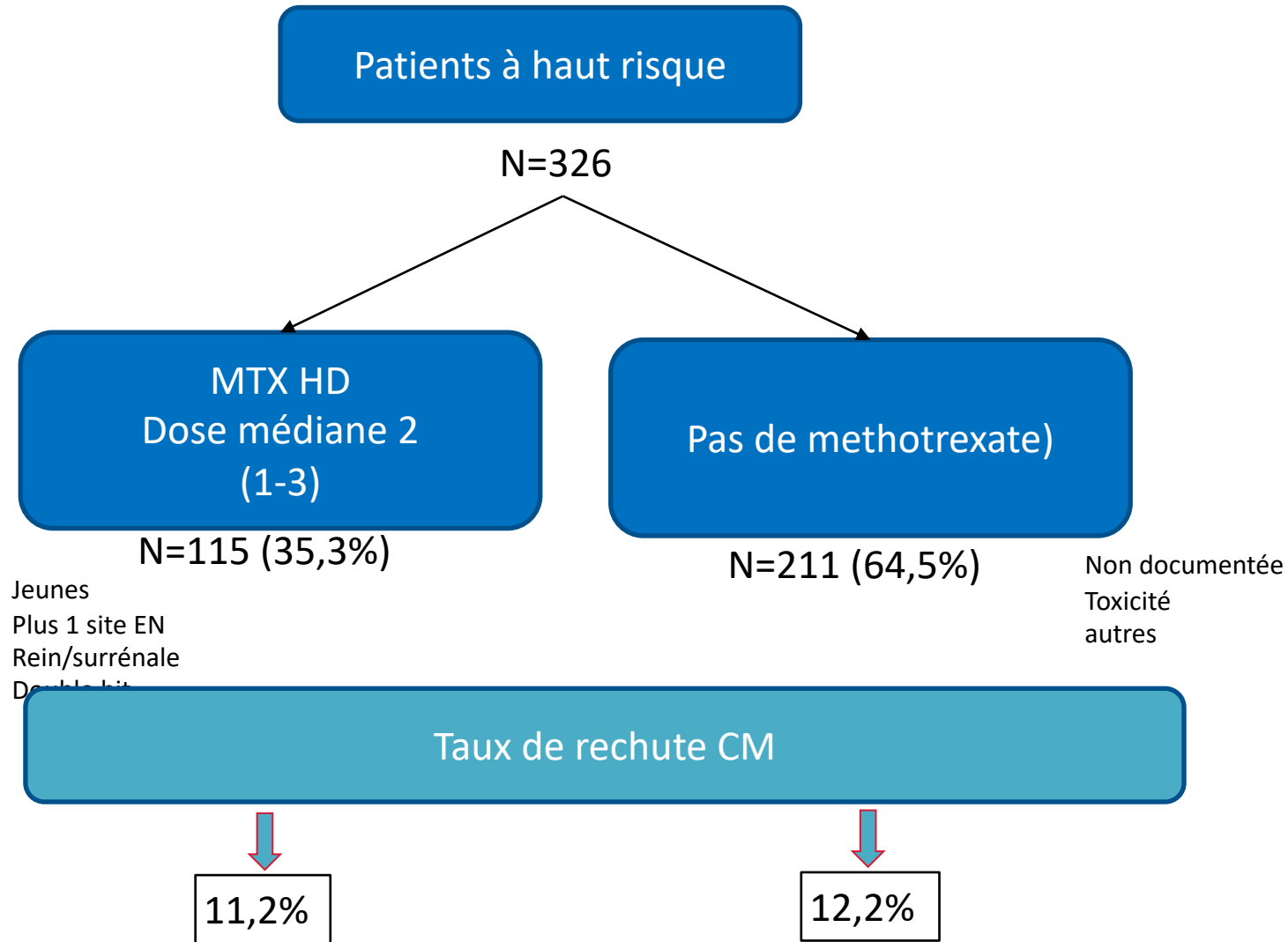
- Cohorte rétrospective canadienne
- LBDGC 18-70 ans, 2012-2019



<b>Age median</b>	<b>58 (18-70)</b>
Suivi median (mois)	35 (0,3-106)
CNS IPI median	3 (0-6)
Haut risque (cf)	326 (36%)
CNS IP 4-6	286 (32%)
Lymphome DH	67 (7,4%)
Localisation testiculaire	17(1,9%)

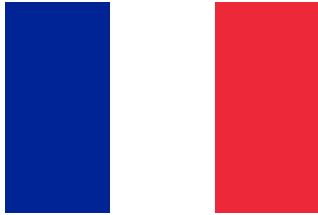



# Et si la meilleure prophylaxie était le contrôle systémique?



variable	HR	p
MTX HD (n=115)	1,61 (95% CI 0,72-3,59)	0,25
Chimiothérapie intensive (n=35)	0,38 (95% CI 0,08-1,95)	0,25
Autogreffe (n=68)	0,30 (95% CI 0,09-1,01)	0,051

# Et si la meilleure prophylaxie était le contrôle systémique?

		IPlaa	âge	traitement
	LNH03-1B	0	18 - 60	3 ACVBP +/- 4 R
	LNH03-2B	1	18 - 60	8 R-CHOP vs R-ACVBP
	LNH03-3B	2 - 3	18 - 60	R-ACVBP + ASCT
	LNH07-3B	2 - 3	18 - 60	R-ACVBP vs 8 R-CHOP14
	MInT	0 - 1	18 - 60	CHOP like +/- R
	FLYER	0	18 - 60	6 R-CHOP vs 4 R-CHOP+ 2R
	UNFOLDER	0 - 1	18 - 60	6 R-CHOP 21 vs 14 Avec vs sans RxT (si indication)
	MegaCHOEP Phase-II	2 - 3	18 - 60	R-MegaCHOEP21 + ASCT
	MegaCHOEP Phase-III	2 - 3	18 - 60	8 RCHOEP 14 vs R-MegaCHOEP21 + ASCT
	DENSE-R-MegaCHOEP	2 - 3	18 - 60	8 CHOEP14 + 12 R

R-CHOP (mg/m <sup>2</sup> )		
	N=1304	
Rituximab	375	J1
Doxorubicine	50	J1
Cyclophosphamide	750	J1
Vincristine	1,4	J1
Prednisone	60	J1-5

R-CHOEP (mg/m <sup>2</sup> )		
Rituximab *	375	J1
Doxorubicine	50	J1
Cyclophosphamide	750	J1
Vincristine	1,4	J1
Etoposide	100	J1-3
Prednisone	60	J1-5

N=444

R-ACVBP (mg/m <sup>2</sup> )		
	N=445	
Rituximab	375	J1
Doxorubicine	75	J1
Cyclophosphamide	1200	J1
Vindésine	2	J1,5
Bléomycine	10 mg DT	J1, 5
Prednisone	60	J1-5

R-Mega-CHOEP (mg/m <sup>2</sup> ) + autogreffe		
Rituximab *	375	J1
Doxorubicine	70	J1
Cyclophosphamide	1500 a 6000	J1, 2
Vindésine	2	J1
Etoposide	600 a 1480	J1-3 ou 4
Prednisone	60	J1-5

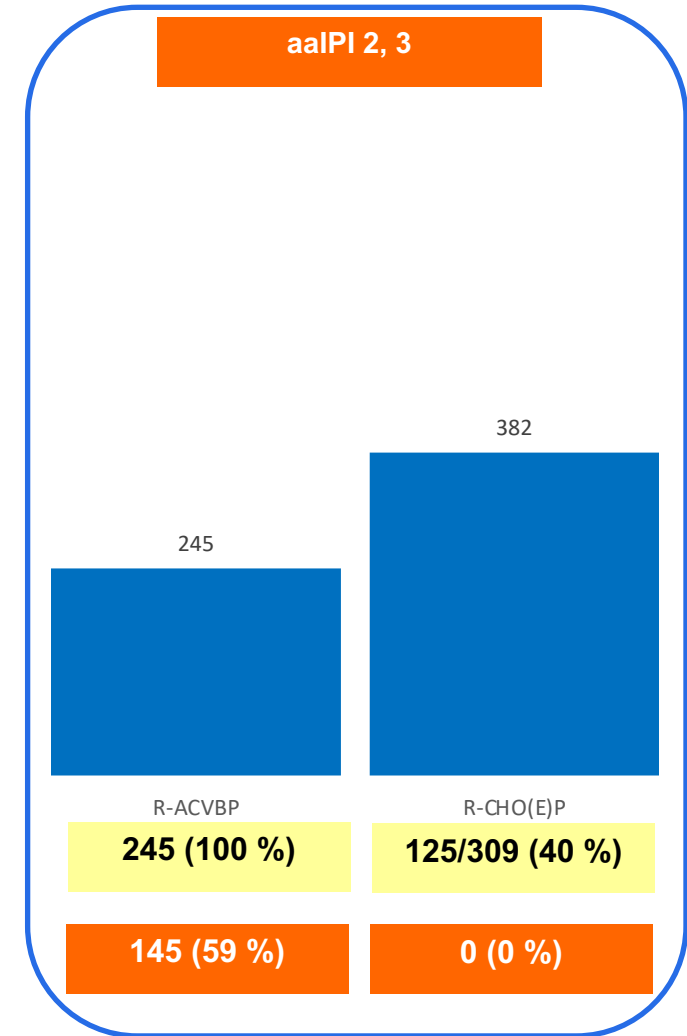
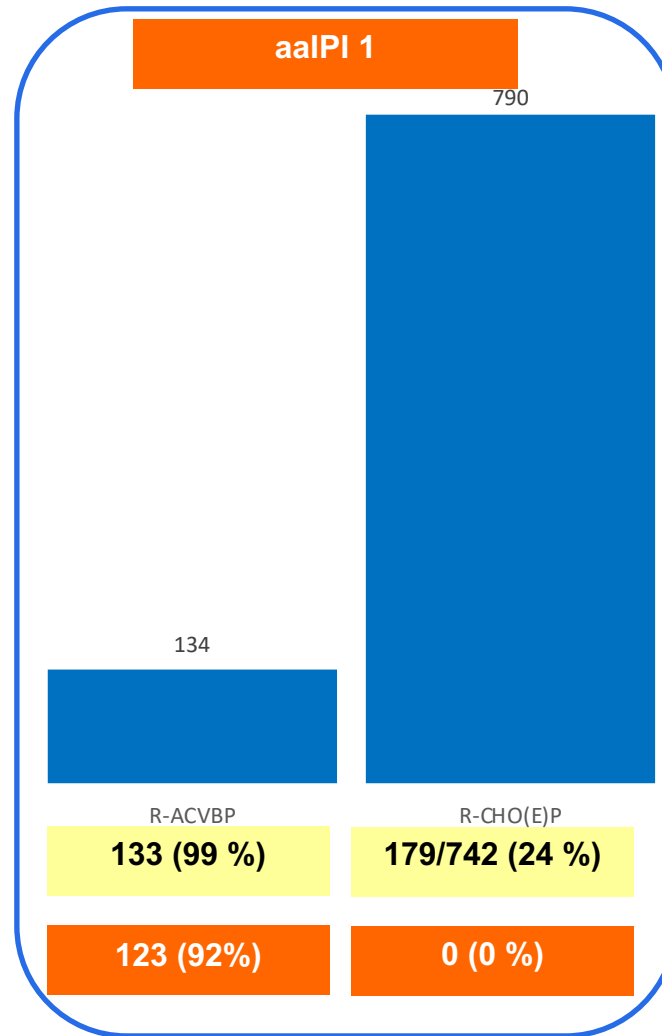
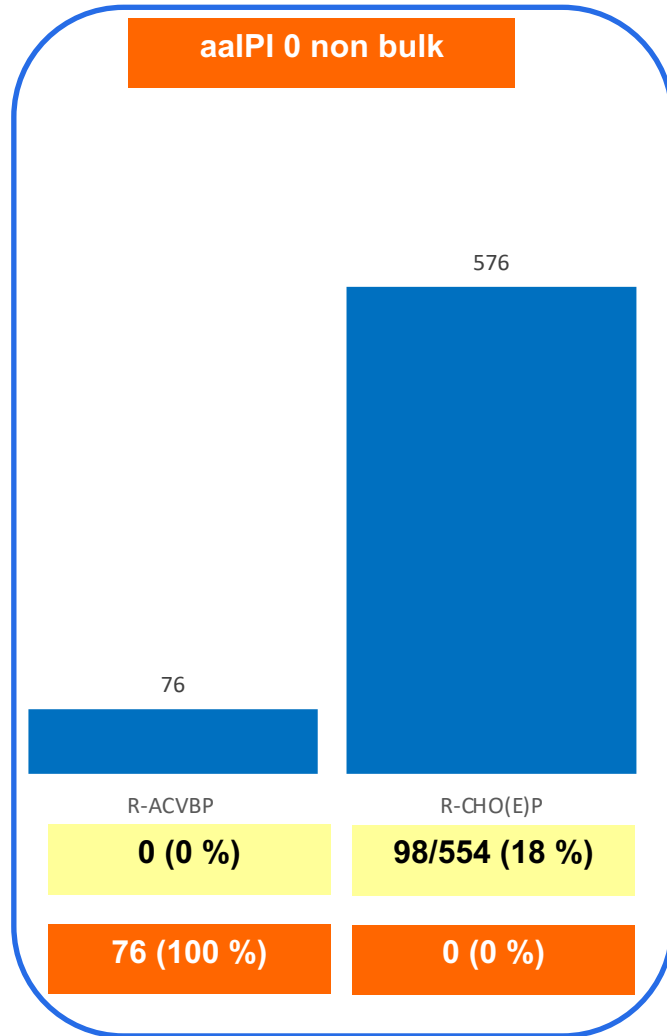
# Prophylaxie neuro-méningé

■ SFH 2021

Prophylaxie SNC

IT MTX

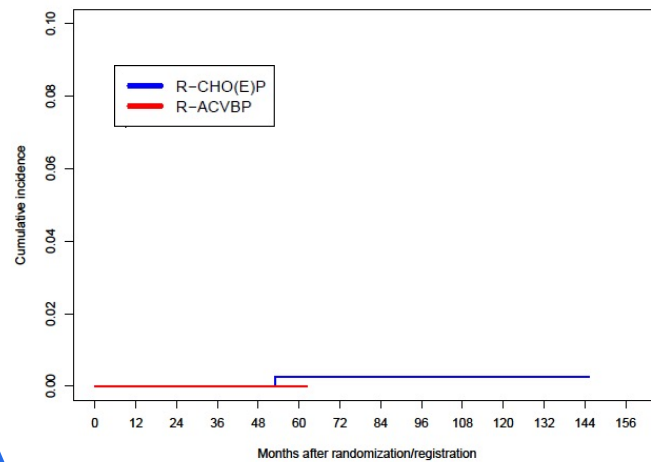
MTX HD IV



# Incidence cumule de rechute a 3 ans

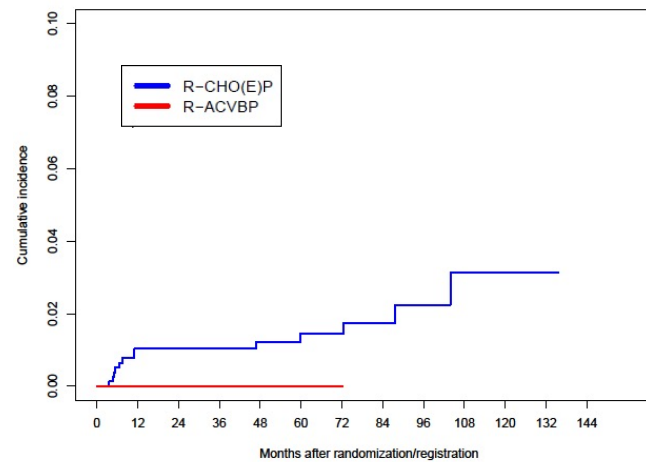
## aalPI 0 non bulk

	R-ACVBP n=76	R-CHO(E)P n=576
3-years rate	0%	0%
(95% CI)	(--)	(--)



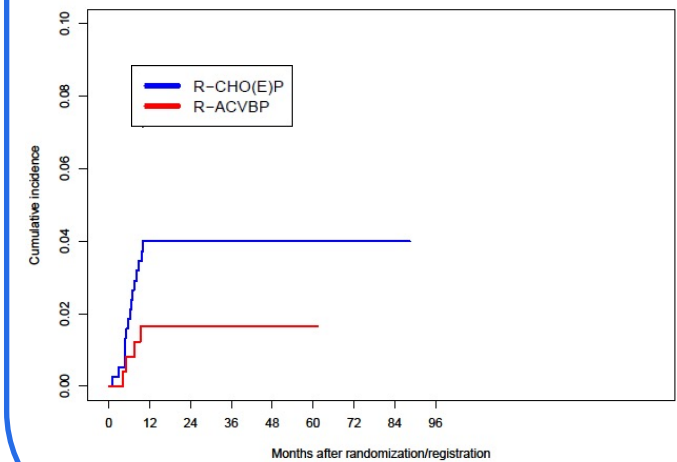
## aalPI 1

	R-ACVBP n=134	R-CHO(E)P n=790
3-years rate	0%	1.0%
(95% CI)	(--)	(0.3%; 1.7%)



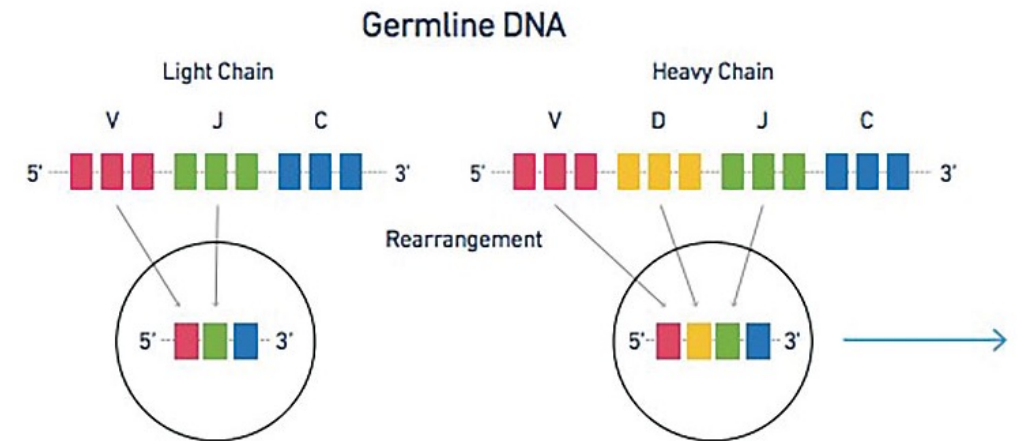
## aalPI 2, 3

	R-ACVBP n=245	R-CHO(E)P n=382
3-years rate	1.6%	4.0%
(95% CI)	(0%; 3.2%)	(2%; 6%)



## Et si la meilleure prophylaxie était la détection de micromaladie (2)

- Identification d'un clonotype
  - Produit des réarrangements géniques VDJ
  - Séquence d'ADN unique pour chaque tumeur
- Détectable dans le plasma
- Diminue sous traitement
- Haute sensibilité: détection de rechute précoce (concept de MRD)



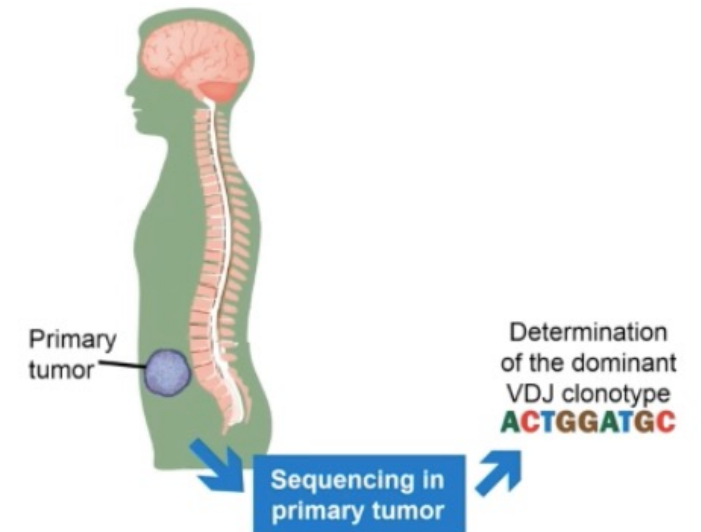
# Tracking cfDNA in the CSF

## NGS-based MRD assay

- clonoSEQ<sup>®</sup> by Adaptive Biotechnologies<sup>®</sup>
- FDA-approved for MRD detection in CLL, B-ALL, myeloma

## Tumor ID sequencing

- identify clonotype
- select unique sequence for tracking



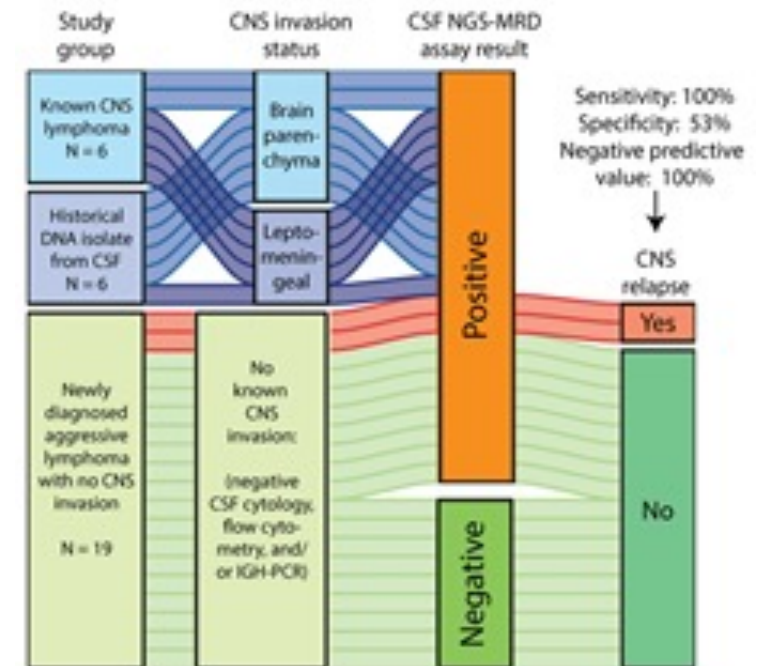
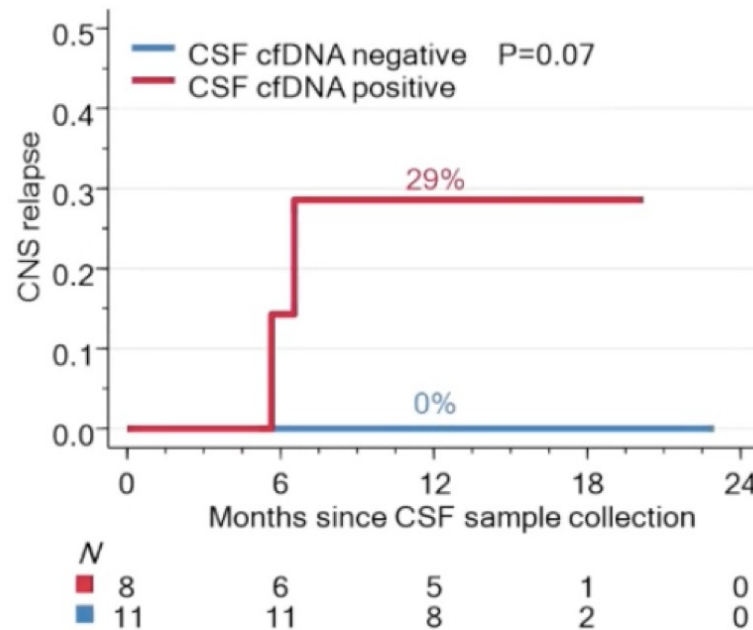
- 19 patients présentant LBDGC sans atteinte du SNC
- Classés à haut risque selon
  - le type histologique
  - le CNS IPI
- LCR au diagnostic:
  - Cytologie –
  - CMF –
  - Clonalité –

Age, median	57 (27-83)
Homme/femme	11(58%)/8 (42%)
Histologie	
• LBDGC	12 (63%)
• HGBCL/DH	2 (11%)
• LAL-B	2 (11%)
• Burkitt	2 (11%)
• Plasmablastic	1 (5%)
CNS IPI	
• Bas	2 (13%)
• Intermediaire	6 (40%)
• élevé	7 (47%)

- **Clonotype détectable chez 8 patients/19 (42%)**



- Suivi médian: 15 mois
- 2 patients ont rechuté
  - Les 2 avaient cfDNA+ LCR
- Aucun patient MRD- n'a rechuté
- **Risque à 1 an si MRD+:**  
**29% (95%, IC 8-74)**



**Adaptation thérapeutique?**

# Prophylaxie neuro méningée des LBDGC:

## **NON**

- *...aux gestes douloureux*
  - Intrathecale: non recommandée
- *...aux toxicité inutiles*
  - Métho HD: peut être mais..dose/timing/toxicité
- *...le CNS IPI ne détecte pas tous les patients à risque*
  - Importance de sélection des patients
- *..au concept de prophylaxie si maladie détectable au diagnostique*
  - évolution des techniques

A vos questions!

Intéressant....  
Je vais y réfléchir...

