

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Traitement combiné par temozolomide et ibrutinib pour les lymphomes primitifs du système nerveux central en rechute ou réfractaires et les lymphomes du système nerveux central secondaires.**

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2020 à 16h  
au Pôle Formation  
par **Loïc Renaud**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Thierry Facon**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Catherine Thieblemont**

**Madame le Docteur Eileen Boyle**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur Franck Morschhauser**

## RESUME

### **Traitement combiné par temozolomide et ibrutinib pour les lymphomes primitifs du système nerveux central en rechute ou réfractaires et les lymphomes du système nerveux central secondaires.**

**Contexte.** Malgré des avancées thérapeutiques, le pronostic des patients atteints d'un lymphome primitif du système nerveux centrale (LPSNC) ou d'un lymphome du SNC secondaire (LSNCS) est décevant avec une survie médiane inférieure à de 2 ans. Pour les patients atteints d'un LPSNC en rechute ou réfractaire (R/R), ces résultats sont encore plus sombres avec une survie médiane estimée entre 2 et 4 mois. Il y a donc une grande nécessité de traitements novateurs.

**Méthode.** Dans cette optique, nous avons évalué rétrospectivement la faisabilité et l'efficacité de l'association par temozolomide et ibrutinib (T+I) chez des patients atteints d'un LPSNC R/R ou d'un LSNCS dans 5 centres des Hauts de France entre janvier 2015 et juin 2020. Tous les patients ont reçu un traitement par ibrutinib oral 560mg par jour en continu en association avec du temozolomide oral à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> ou 150 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5 pour le cycle 1, secondairement augmenté à 200 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5 jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité inacceptable. L'évaluation de la réponse était réalisée par IRM cérébrale.

**Résultats.** 22 adultes immunocompétents atteints d'un LPSNC R/R (n=13) ou d'un LSNCS (n=9) ont été inclus. L'âge médian était de 71 ans (44 à 89 ans). Tous les patients avaient une maladie en rechute (n=6) ou réfractaire (n=16), après une médiane de deux lignes thérapeutiques (1 à 3). Les patients ont reçu une médiane de 3.2 cycles (1 à 19). Le taux de réponse globale est de 55% (12/22) dont 3 (14%) de réponses complètes (RC) et 9 (41%) de RP. Après un suivi médian de 18.2 mois (5.1 à 61.7 mois), la survie sans progression médiane

était de 5.3 mois (IC à 95%; 3.10 - NA) et la survie globale de 8.9 mois (IC à 95%; 5.2 - NA).

Huit patients ont reçu le traitement pendant plus de 6 mois.

Douze patients (55%) ont arrêté le traitement du fait d'une progression du lymphome. Trois (14%) patients ont arrêté l'ibrutinib pour toxicité dont fibrillation auriculaire (grade II, n=2) ou crampes musculaires (grade II, n=1). Trois patients ont arrêté le temozolomide pour arthrite microcristalline récidivante (grade II, n=1), chute (grade III, n=1) et l'association de bronchites récidivantes (grade II), asthénie (grade II), nausées (grade II) pour un patient après 15 mois de RC. Des micro-saignements étaient observés à l'IRM pour 4 patients (18%).

**Conclusion.** L'association T+I semble donc montrer une activité clinique prometteuse dans la prise en charge des LPSNC R/R et des LSNCS avec une toxicité acceptable.

## Table des matières

REMERCIEMENTS	2
RESUME	6
TABLE DES MATIERES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
I. INTRODUCTION	11
I.1. Généralités sur les lymphomes	11
I.2. Les lymphomes du système nerveux central	13
I.3. Les lymphomes primitifs du système nerveux central (LPSNC)	14
I.3.1 Définition	14
I.3.2 Epidémiologie	14
I.3.3 Etiologies	15
I.3.4 Pronostic	16
I.3.5 Diagnostic	17
I.3.5.1 Clinique	17
I.3.5.1 Histologie	18
I.3.5.2 Imagerie	19
I.3.5.3 Bilan d'extension	21
I.4 Les lymphomes du système nerveux central secondaires (LSNCS)	22
I.5 Traitement des lymphomes du système nerveux central	23
I.5.1 Généralités sur le traitement des LPSNC	23
I.5.2 Généralités sur le traitement des LSNCS	25
I.5.3 temozolomide	26
I.5.4 Ibrutinib	27
I.5.5 Rationnel de l'association temozolomide et ibrutinib	27
II. MATERIEL ET METHODE	29
II.1 Recueil de données et critères d'inclusion	29
II.2 Procédure thérapeutique et évaluation de la réponse	29
II.3 Statistiques et figures	30
III. PUBLICATION	31
IV. DISCUSSION	41
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	46

## Liste des abréviations

- ABC : Activated B cell (cellule B activée)
- BCR : B cell receptor (récepteur des cellules B)
- BHM : Barrière hémato méningée
- BTK : Bruton tyrosine kinase
- CAR-T cells : Chimeric antigen receptor T cell (cellules T à récepteur antigénique chimérique)
- CDA : Coefficient de diffusion apparent
- CHOP : Cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et prednisolone
- CHRU : Centre hospitalier régional universitaire
- CMF : Cytométrie de flux
- DICV : Déficit immunitaire commun variable
- DLBCL : Diffuse large B cell lymphoma (lymphome diffus à grandes cellules B)
- DRC : Dexaméthasone rituximab et cyclophosphamide
- EBV : Epstein-Barr virus (virus d'Epstein-Barr)
- ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
- GC : Germinal center (centre germinatif)
- HHV6 : Herpèsvirus humain type 6
- HHV8 : Herpèsvirus humain type 8
- IESLG : International Extranodal Lymphoma Study Group
- IPI : Index pronostique international
- IPI-SNC : Index pronostique international pour le risque de rechute au niveau SNC
- LCR : Liquide céphalo-rachidien
- LDH : Lactate déshydrogénase
- LH : Lymphome de Hodgkin
- LNH : Lymphome non hodgkinien
- LOC : Réseau Expert National pour les Lymphomes Oculo-Cérébraux
- LPSNC : Lymphome primitif du système nerveux central
- LSNCS : Lymphome du système nerveux central secondaire.

MP : Maladie progressive

MS : Maladie stable

MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center

MTX-HD : méthotrexate à haute dose

MYD88 : Myeloid differentiation primary response 88 (réponse primaire de différenciation myéloïde 88)

NF-κB : Nuclear factor kappa B (facteur nucléaire kappa B)

OMS : Organisation mondiale de la santé

PD1: Programmed death 1 (programme de mort 1)

PDL1: Programmed death ligand 1 (ligand du programme de mort 1)

PDL2 : Programmed death ligand 2 (ligand du programme de mort 2)

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PS : ECOG Performance Status (Échelle de statut de performance ECOG)

RC : Réponse complète

RG : Réponse globale (RC + RP + MS)

RP : Réponse partielle

R : Rituximab

R/R : Rechute ou réfractaire

SG : Survie globale

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SNC : Système nerveux central

SSP : Survie sans progression

Teddi-R : Temozolomide, étoposide, doxorubicine liposomale, dexaméthasone, ibrutinib et rituximab

TLR : Toll-like receptors (Récepteur de type Toll)

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# I. INTRODUCTION

## I.1 Généralités sur les lymphomes

Les lymphomes regroupent un ensemble de proliférations clonales malignes des tissus lymphoïdes matures issues des cellules B, T, ou NK. Ils représentent environ 50% des hémopathies malignes en France et sont le 6<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent avec une augmentation du nombre de nouveaux cas depuis 1990 selon l'Institut de Veille Sanitaire (inVS). On distingue deux groupes principaux de lymphomes : les lymphomes de Hodgkin (LH) dans environ 15% des cas et les lymphomes non hodgkiniens (LNH) dans 85% des cas parmi lesquels on peut distinguer LNH B et T/NK. Les LNH sont constitués de nombreuses formes histologiques différentes avec plus de 80 entités décrites dans la 4<sup>ème</sup> classification de l'OMS de 2017 (1). Les lymphomes B matures représentent environ 90% des lymphomes. Le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) est le sous type le plus fréquent et représente environ un tiers des nouveaux cas de lymphomes diagnostiqués dans le monde. En Europe la prévalence est estimée à 43.3 cas pour 100 000 habitants par an (2) et 5 071 nouveaux cas ont été dénombrés en France en 2018.

Le DLBCL est lui-même subdivisé en plusieurs sous-groupes. (Tableau 1).

Diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Morphological variants
Centroblastic
Immunoblastic
Anaplastic
Other rare variants
Molecular subtypes
Germinal centre B-cell subtype
Activated B-cell subtype
Other lymphomas of large B cells
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type
EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK-positive large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma
Primary effusion lymphoma

High-grade B-cell lymphoma High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements High-grade B-cell lymphoma, NOS
B-cell lymphoma, unclassifiable B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classic Hodgkin lymphoma

Tableau 1 : Classification 2017, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, des lymphomes diffus à grandes cellules B.

*D'après Swerdlow et al. Blood, 2016*

Ces différents sous-groupes se distinguent par leurs présentations cliniques, leurs physiopathologies, leurs caractéristiques moléculaires, leurs pronostics et leurs traitements.

En 2000, l'étude du profil d'expression génétique a permis d'identifier deux sous-groupes moléculaires basés sur la cellule d'origine: germinal center B cell-like (GCB) et activated B cell like (ABC) (3) avec une implication pronostique. Néanmoins 10 à 20% des DLBCL ne peuvent être classés selon ces critères moléculaires. Les techniques de séquençage de nouvelle génération ont permis de proposer en 2018 deux classifications moléculaires du DLBCL, une première proposée par Chapuy et al identifiant 5 clusters (4) et une seconde proposée par Schmitz et al (5) identifiant 4 sous-groupes. Ces deux classifications plaçaient les patients avec mutation de *MYD88*<sup>L265P</sup> ou *CD79B* dans un groupe de mauvais pronostic. Plus récemment Lacy et al (6) ont proposés une classification moléculaire en 5 groupes, en se basant sur un panel de 293 gènes, dont un groupe appelé MYD88 qui regroupe 69% des patients atteints d'un LPSNC et se caractérise par une pronostic particulièrement péjoratif.

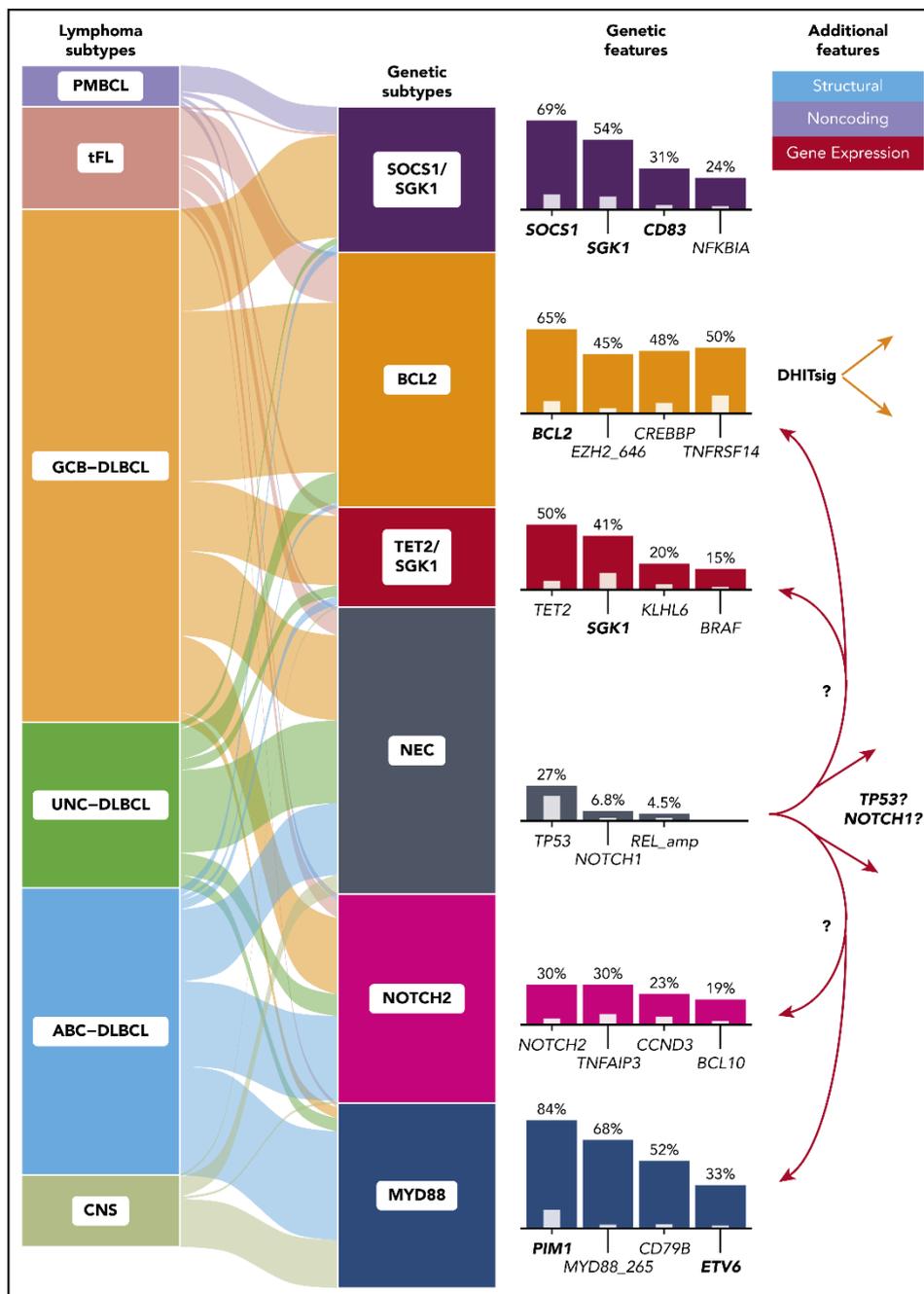


Figure 1 : Classification moléculaire des lymphomes diffus à grandes cellules B.

D'après Ryan et al. blood, 2020 (7)

## I.2. Les lymphomes du système nerveux central

On distingue trois situations cliniques distinctes d'envahissement neuro-méningé dans un contexte de lymphome : (1) Les lymphomes primitifs du système nerveux central (LPSNC), (2) les lymphomes systémiques associés à une atteinte du SNC au moment du diagnostic (non étudiés dans le cadre de cette thèse) et (3) les lymphomes du système nerveux central

secondaires (LSNCS) pour lesquels est mise en évidence une localisation neuro-méningée au moment de la rechute, associée ou non à une atteinte systémique.

### **I.3. Les lymphomes primitifs du système nerveux central (LPSNC)**

#### **I.3.1 Définition**

Les lymphomes primitifs du système nerveux central représentent une entité particulière au sein des lymphomes non hodgkiniens. Ils sont définis par l'OMS comme des DLBCL se développant au sein du parenchyme cérébral, de la moelle épinière, des leptoméninges ou du compartiment intra-oculaire. Sont exclus les lymphomes développés au sein de la dure mère, les lymphomes à grandes cellules B intravasculaires, les lymphomes avec atteinte systémique et envahissement neuro-méningé secondaire et des lymphomes de l'immunodéprimé (8).

Les raisons pour lesquelles ces tumeurs se développent dans le SNC et y restent en règle générale confinées sont globalement mal comprises.

#### **I.3.2 Epidémiologie**

Les LPSNC représentent 2-3% des LNH et 3% des tumeurs cérébrales. Le taux d'incidence annuelle des LPSNC est de 0.47 cas pour 100 000 habitants (9), on estime l'incidence à 400 nouveaux cas annuels en France (10). L'incidence est plus élevée chez les hommes avec un ratio homme femme de 3 pour 2. Tout comme la majorité des lymphomes, son incidence a augmenté au cours des deux dernières décennies parmi les patients âgés de plus de 60 ans (figure 1) qui représentent plus de 70% des patients en France (11).

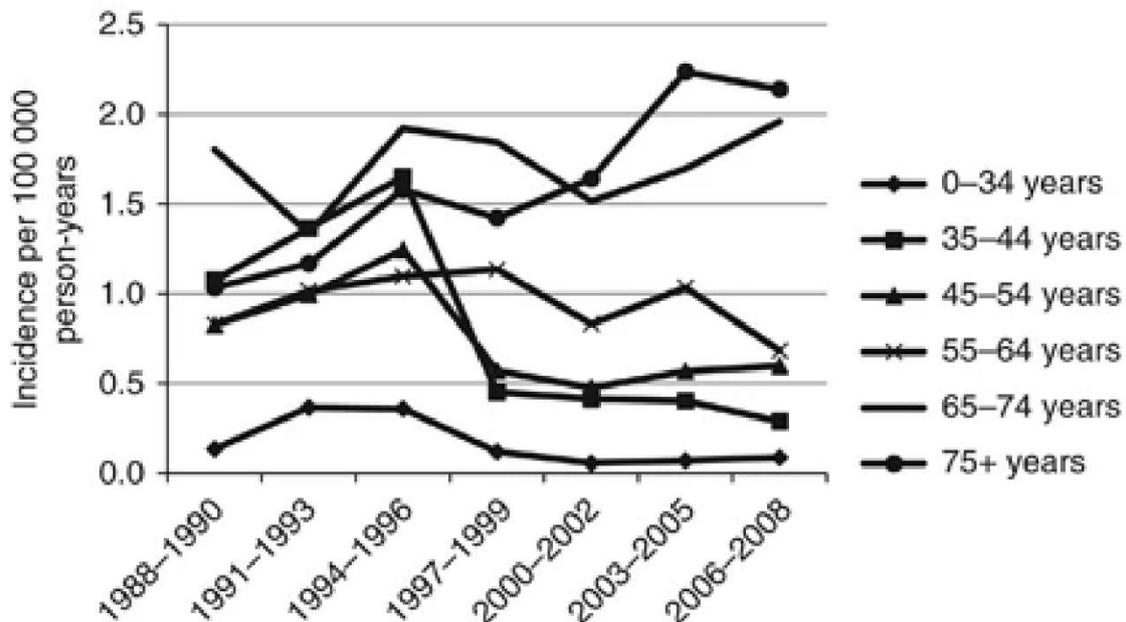


Figure1: Taux d'incidence des LPSNC par groupe d'âge au diagnostic, SEER, 1988–2008.

*D'après Villano et al. Br J Cancer. 2011*

### I.3.3 Etiologies

Les principaux facteurs de risque de l'envahissement neuro-méningé par un lymphome sont les déficits immunitaires congénitaux et acquis. Les patients avec un syndrome de Wiskott-Aldrich, une ataxie télangiectasie ou un déficit immunitaire commun variable (DICV) ont un risque de 4% de développer un LPSNC au cours de leur vie. Ce risque est également augmenté pour les patients transplantés rénaux (1 à 2%), cardiaques, pulmonaires ou hépatiques probablement du fait de l'immunodépression T secondaire aux immunosuppresseurs tel que le mycophenolate mofetil (12). Le LPSNC est également associé au stade SIDA de l'infection par le VIH avec un taux de CD4 très faible (< 50 cellules /mm<sup>3</sup>). De même que pour les lymphomes post transplantation, les LPSCN associés au SIDA sont très fréquemment associés au virus EBV. Cependant, seulement 20% des lymphomes systémiques associés au SIDA sont liés à l'infection à EBV, l'infection du clone tumoral par le virus EBV semble augmenter significativement le risque d'envahissement neuro-méningé (13).

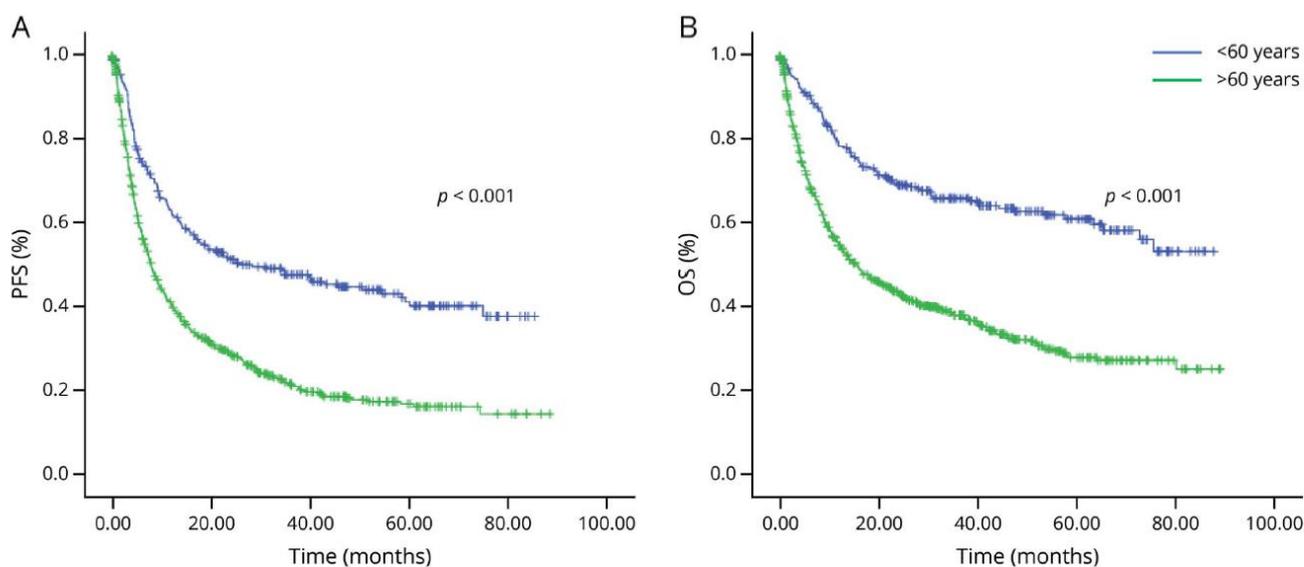
Pour les patients immunocompétents, comme pour la plupart des autres LNH, les étiologies du LPSNC sont largement indéfinies et les mécanismes du tropisme nerveux incompris.

Contrairement au LPSNC de l'immunodéprimé, chez les patients immunocompétents l'infection par le virus EBV ne semble pas jouer de rôle (14) ce qui laisse présager d'un mécanisme physiopathologique différent. Les virus HHV6, HHV8, le virus simien 40 et le BK virus ne semblent pas non impliqués dans la physiopathologie du LPSNC des patients immunocompétents (8).

### **I.3.4 Pronostic**

Le pronostic des patients atteints de LPSNC est particulièrement péjoratif par rapport aux DLBCL systémiques. L'âge avancé est un facteur pronostic majeure et est associé à une survie plus courte et une neurotoxicité retardée liée au traitement plus importante(15,16).

Une récente analyse du réseau LOC (11) sur 1002 patients immunocompétents avec un suivi médian de 44.4 mois retrouve une médiane de survie sans progression (SSP) à 10,5 mois et une médiane de survie globale (SG) à 25.3 mois (figure 2). 25% des patients sont rapidement décédés dans les 6 mois suivant le diagnostic. Le pronostic était meilleur chez les patients jeunes avec une SSP médiane de 8 mois pour les patients de plus de 60 ans contre 28.4 mois pour les patients de moins de 60 ans et une SG médiane de 15.4 mois pour les plus de 60 ans contre non atteinte pour les patients de moins de 60 ans.



(A) Progression-free survival (PFS). (B) Overall survival (OS).

Figure 2: Pronostic selon l'âge.

*D'après Houillier, et al. Neurology. 2020*

Deux scores pronostiques peuvent être utilisés afin d'aider à prédire le pronostic des patients : le score de l'International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) (17) et le score du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (18). Le score de l'IELSG utilise cinq paramètres (âge, ECOG performance score, taux de lactate déshydrogénase (LDH), concentration en protéines du liquide céphalo-rachidien et présence d'un envahissement cérébral profond). Un score de 0-1, 2-3 ou 4-5 facteurs de risque est associé à un taux de survie globale à 2 ans de 80%, 48% et 15% respectivement. Le score MSKCC distingue 3 groupes sur la base de l'âge et de l'indice de Karnofsky : un âge  $\leq 50$  ans, un âge supérieur à 50 ans associé à un indice de Karnofsky  $\geq 70\%$  et un âge supérieur à 50 ans associé à un indice de Karnofsky  $< 70\%$  avec une survie médiane de 8.5, 3.2 et 1.1 ans pour la cohorte du MSKCC et de 5.2, 2.1 et 0.9 ans respectivement dans une cohorte de validation.

### I.3.5 Diagnostic

#### I.3.5.1 Clinique

Le LPSNC se manifeste habituellement par une symptomatologie neurologique rapidement progressive, la présentation clinique reflétant la localisation neuroanatomique des lésions. Au diagnostic, plus de 60% des patients présentent des symptômes cognitifs (obnubilation, apathie, troubles mnésiques) ou des déficits sensitivo-moteurs ; 30% présentent des symptômes visuels et 20% de l'épilepsie (19). Une atteinte leptoméningée concomitante est retrouvée chez 15 à 20% des patients et est typiquement asymptomatique (20). Une présentation initiale avec atteinte isolée des paires crâniennes, de la moelle épinière ou de la queue de cheval est rare.

Une forme particulière de LPSNC, le lymphome intraoculaire peut se manifester par une vision floue, une diminution de l'acuité visuelle, une photophobie, des douleurs oculaires ou des myodésopsies touchant fréquemment les 2 yeux.

### **I.3.5.2 Histologie**

Parmi les patients immunocompétents, les LPSNC se présentent habituellement sous la forme d'une lésion unique (la présence de lésions multifocales est deux fois plus fréquente chez les patients immunodéprimés) de localisation supratentorielle au sein des noyaux gris centraux ou de la matière blanche périventriculaire associée à un œdème vasogénique pouvant être responsable d'un effet de masse. De la nécrose est fréquemment retrouvée au centre des lésions. Il est clairement établi que l'étendue des lésions est sous-évaluée à l'imagerie du fait du caractère hautement infiltratif de la tumeur ce qui a conduit certains auteurs à parler d'une maladie cérébrale diffuse ou « whole-brain disease » (21).

90% des LPSNC sont des DLBCL ; plus rarement, il peut s'agir de lymphomes de Burkitt, de lymphomes de bas grade ou de lymphomes T (22).

Pour les DLBCL, les études anatomopathologiques révèlent des cellules tumorales très prolifératives avec un modèle de croissance angiocentrique dans lequel les cellules

lymphomateuses s'accumulent préférentiellement autour des petits vaisseaux sanguins altérant ainsi l'intégrité de la barrière hémato-méningée. Les cellules tumorales sont des cellules B matures exprimant PAX5, CD19, C22 et CD79a. Des IgM et des IgD sont exprimées à la surface cellulaire (23) avec une restriction des chaînes légères kappa ou lambda.

10 à 20% seulement expriment le CD10 et 50 à 80% expriment BCL-6 (24). Le CD10 est plus fréquemment retrouvé en cas de DLBCL systémique, la présence d'un LPSNC de type DLBCL CD10+ devant inciter à la recherche attentive d'une localisation systémique associée.

L'expression de BCL2 est commune mais non associée à la t(14 ;18)(q32 ;q21). 82% des DLBCL du SNC expriment fortement Bcl2 et Myc (25). La réplication cellulaire est rapide avec un Ki67 habituellement > 70% et fréquemment > 90% (25).

L'expression des gènes *BCL6*, *MYC*, *PIM1*, et *PAX5* suggère que les cellules tumorales des DLBCL du SNC dérivent de cellules B exposées à l'antigène au niveau du centre germinatifs (26). De plus, la plupart de ces LPSNC DLBCL présentent un immunophénotype de type non centre germinatif puisqu'ils expriment NUM-1 dans 95% des cas (27). La cellule normale correspondante serait une cellule B dont la différenciation s'est arrêtée à un stade terminale au moment de la sortie du centre germinatif et qui partage des caractéristiques communes avec les cellules B GC et ABC (28).

La voie de signalisation du B-cell receptor (BCR) et sa cible sous-jacente NFκB sont la cible fréquente de mutations récurrentes touchant principalement les gènes *MYD88* et *CD79B* (29,30). Ces mutations sont responsables d'une activation chronique de la voie du BCR favorisant la survie cellulaire dans les DLBCL de type ABC (31,32) suggérant un rôle central de cette voie de signalisation dans la maintenance des LPSNC.

### I.3.5.3 Imagerie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale avec injection de gadolinium est l'examen de référence pour la caractérisation des Lymphomes du système nerveux central.

L'IRM met en évidence une lésion unique dans 65% des cas, iso ou hypointense en T1 et iso ou hyperintense en T2 par rapport à la substance grise, prenant le contraste de manière intense et homogène sans nécrose (contrairement aux glioblastomes) avec un aspect dit en « boule de neige » le plus souvent en profondeur, au sein des noyaux gris centraux ou de la matière blanche périventriculaire.

L'œdème péri lésionnelle est relativement limité et moins extensible que dans les gliomes malins ou les métastases cérébrales de tumeurs solides (16). Pour les patients immunocompétents, l'atteinte la plus fréquente est celles des hémisphères cérébraux (38%), suivie du thalamus (16%), du corps calleux (14%), des zones périventriculaires (12%) et cérébelleuses (9%) (33).

Les séquences de diffusion permettent une meilleure caractérisation des lésions avec un hypersignal sur la pondération, on parle alors d'une restriction de diffusion en image pondérée. Les Valeurs de CDA (Coefficient de Diffusion Apparent) sont égales ou inférieures à celles de la substance blanche normale du fait de l'hypercellularité tumorale (34).

L'IRM de perfusion met en évidence un volume sanguin tumoral normal ou peu augmenté par rapport à la substance blanche normale indiquant l'absence de néovascularisation ou de néoangiogenèse (à la différence des gliomes ou des métastases cérébrales de cancer solide). L'aspect de la courbe de perfusion est caractéristique (remontée importante au-dessus de la ligne de base après le premier passage), reflet de la rupture de la barrière hémato-encéphalique et de l'extravasation vers le secteur interstitiel.

L'analyse spectrométrique permet d'obtenir une information non-invasive sur la composition biochimique de la tumeur et d'affiner le diagnostic. Les courbes spectrales obtenues montrent

typiquement une augmentation du pic lipidique, une augmentation de la choline et une chute du ratio N-Acétyl-Aspartate / Choline témoignant de la prolifération tumorale et des dommages neuro-axonaux(35).

Une atteinte méningée peut se manifester par une prise de contraste anormale localisée (8).

Sous corticoïdes, les lésions peuvent disparaître en quelques jours voir quelques heures (36).

#### **I.3.5.4 Bilan d'extension**

La présence de signes cliniques et d'images faisant évoquer le diagnostic doivent conduire à la réalisation d'une biopsie chirurgicale ou stéréotaxique dans les plus brefs délais afin de confirmer histologiquement le diagnostic et d'initier une prise en charge spécifique. Une analyse en cytométrie de flux (CMF) du liquide de rinçage du trocart de biopsie stéréotaxique peut également être réalisée (37). Dans le cas des lymphomes intra-oculaires ou médullaires, la réalisation d'une ponction lombaire ou d'une vitrectomie peuvent permettre d'apporter du matériel diagnostique. En cas d'effet de masse important, la réalisation d'une ponction lombaire peut être contre-indiquée et un avis neurochirurgical doit être demandé au moindre doute afin de limiter le risque d'engagement bulbaire. L'analyse du liquide céphalo-rachidien doit comprendre un décompte cellulaire, une mesure de la protéinorachie et de la glycorachie, une analyse cytologique et une analyse en CMF à la recherche d'une monotypie Kappa ou Lambda des cellules lymphomateuses B.

Le bilan pré-thérapeutique contient également classiquement un examen ophtalmologique à la lampe à fente, une imagerie par TEP-scanner ou scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté associé à une biopsie ostéo-médullaire afin de ne pas méconnaître une lésion systémique associée retrouvée dans 4 à 12% des cas initialement étiquetés comme LPSNC (38). La réalisation d'une IRM médullaire est à discuter en fonction des manifestations cliniques.

Un examen clinique complet doit également être réalisé avec évaluation du statut OMS et palpation testiculaire. Sur le plan biologique, un bilan sanguin est à effectuer comprenant une sérologie VIH, hépatite B et C, un hémogramme, un bilan hépatique, un ionogramme sanguin, une créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire et une mesure du taux de LDH.

#### **I.4 Les lymphomes du système nerveux central secondaires (LSNCS).**

Les LSNCS sont généralement définis par un envahissement neuro-méningé de cellules lymphomateuses tumorales sans évidence de localisation neuro-méningée au moment de l'initiation du traitement pour un lymphome systémique (39). Pour cette thèse, les LSNCS sont définis par la mise en évidence d'une localisation touchant le SNC au moment de la rechute associée ou non à une atteinte systémique pour des patients ayant été traités antérieurement pour un lymphome sans atteinte du SNC. L'atteinte systémique accompagne 35% à 58% des LSNCS et 30% des patients développeront secondairement une atteinte systémique (40–42). Il s'agit d'une complication grave et le plus souvent fatale (43,44) avec une SG médiane inférieure à 10 mois et une survie à 3 ans de 22% pour l'ensemble de la population, augmentée à 42% pour les patients ayant reçu une autogreffe de cellule souches hématopoïétiques (42,45,46).

Plus fréquents pour les lymphomes agressifs comme les lymphomes de Burkitt ou les lymphomes lymphoblastiques, les LSNCS touche environ 5% des patients atteints de DLBCL. Au contraire, les lymphomes indolents sont plus rarement concernés (40).

La dissémination neuro-méningée est une complication précoce qui se manifeste principalement au cours de la première ligne de traitement ou dans la première année de suivi

avec un envahissement cérébral dans 50% des cas, une méningite lymphomateuse dans 25% des cas et la combinaison des deux dans 25% des cas(47).

L'administration d'un traitement préventif des rechutes au cours de la première ligne thérapeutique permet de diminuer l'incidence des rechutes neuro-méningées. Les facteurs prédictifs d'une rechute neuro-méningée rapportés dans la littérature sont hétérogènes. L'IPI-SNC (48) développé sur une cohorte de 2164 patients et validé sur 1597 patients propose un score en 6 points se basant sur le score IPI auquel est ajouté l'envahissement rénal ou des glandes surrénales. Les auteurs suggèrent l'utilisation d'une prophylaxie neuro-méningée pour les patients avec un score de 4 à 6, devant un risque de rechute neuro-méningée à 2 ans estimé à 10.2%. Malgré sa puissance, ce score reste imparfait avec une valeur prédictive positive de 10-12% seulement.

## **I.5 Traitement des lymphomes du système nerveux central**

### **I.5.1 Généralités sur le traitement des LPSNC**

La résection chirurgicale ne fait pas parti de la prise en charge thérapeutique des LPSNC du fait du caractère diffus et infiltratif de la tumeur. Une telle approche augmente le risque de déficit neurologique post chirurgical d'autant plus que les LPSNC ont fréquemment une localisation encéphalique profonde (49).

Le système nerveux central (SNC) est un sanctuaire pour les cellules lymphomateuses.

L'efficacité des traitements est entravé par l'effet protecteur de la barrière hémato-méningée qui limite l'accessibilité du SNC à la plupart des molécules efficaces contre le lymphome comme l'illustre l'inefficacité du traitement par CHOP lorsqu'il était administré après une radiothérapie toto-encéphalique (50). Hormis pour l'emploi du méthotrexate (MTX) à haute dose (HD), il n'y a

pas de consensus actuel sur le traitement optimal du LPSNC et différents schémas thérapeutiques existent actuellement.

La radiothérapie toto encéphalique fut le premier traitement utilisé pour le LPSNC avec des taux de réponse globale de près de 90% mais une survie globale limitée à 12-18 mois (51,52). La radiothérapie focale s'accompagnait fréquemment d'une rechute en dehors des champs d'irradiation confirmant l'importance d'une irradiation toto-encéphalique (53). Avec l'introduction du MTX-HD, celui-ci a été combiné à la radiothérapie permettant une amélioration des résultats avec une médiane de survie de 30 à 60 mois (49). Cependant l'amélioration des durées de survie a démasqué les effets secondaires neurologiques retardés de cette association qui se traduisent par un ralentissement psychomoteur, des pertes de mémoire, des changements comportementaux, une ataxie ou une incontinence urinaire (54,55) conduisant à investiguer des traitements alternatifs.

Le traitement actuel du LPSNC repose sur une polychimiothérapie à base de MTX-HD en intraveineux (au moins 3g/m<sup>2</sup> sur 3h) (49,56). Le Méthotrexate est habituellement associé à des agents alkylants passant la BHE tel que le temozolomide ou la procarbazine (57–59). L'ajout de hautes doses d'aracytine au MTX-HD a démontré un bénéfice dans deux essais thérapeutiques randomisés chez des patients jeunes (60) et plus âgés (61).

Même s'il est habituellement utilisé dans ce contexte, l'intérêt de l'ajout de rituximab est plus discuté, le franchissement de la BHE étant limité par la taille des molécules. Il peut cependant être détecté dans le LCR à faible concentration après administration intra veineuse (62) et au niveau du site tumoral là où la BHE est rompue (49). Les résultats des différents essais thérapeutiques sont contradictoires (63,64). Un schéma thérapeutique récent, le Teddi-R propose de doubler les doses de rituximab avec administration au J1 et au J2 de chaque cycle (65).

Après un traitement d'induction, le risque de rechute est important avec une survie sans progression médiane inférieure à 12 mois dans la plupart des études ce qui justifie le recours à un traitement de consolidation. Une consolidation par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après intensification thérapeutique doit être envisagé (49,56) chez les patients en bon état général étant donné son bénéfice dans la diminution du taux de rechute et sa meilleure préservation des fonctions neurocognitives par rapport à l'irradiation cérébrale (66,67). Différents régimes de conditionnement ont été proposés avec un bénéfice des conditionnements à base de Thiotepa par rapport aux conditionnements habituellement utilisés à base de BCNU (68–70). Cependant, la guérison se limite quasi exclusivement aux patients ayant obtenu une rémission au niveau du CNS avant la réalisation de l'autogreffe (41,45,71).

L'irradiation toto encéphalique peut se discuter en consolidation pour les patients non éligibles à l'autogreffe (66,67,72,73), cependant, le risque de toxicité neurologique retardée est important et majoré chez les patients de plus de 60 ans avec des conséquences non négligeables sur la qualité de vie (15,74).

L'utilisation d'un traitement de maintenance chez le sujet âgé est actuellement évaluée dans le cadre d'un essai national (Blocage-01, NCT02313389).

### **I.5.2 Généralités sur le traitement des LSNCS**

Comme pour les LPSNC, le choix des molécules utilisées repose sur leur activité antitumorale et leur capacité à passer la barrière neuro-méningée. L'objectif du traitement étant l'éradication de l'atteinte du SNC mais également des localisations systémiques. Peu d'études ont été dédiées à cette situation spécifique et la plupart d'entre elles sont rétrospectives.

L'utilisation de chimiothérapie intrathécale parfois associée à une radiothérapie toto encéphalique et consolidée par une autogreffe de cellule souches hématopoïétiques s'est montrée décevante (45,46).

L'utilisation de MTX-HD a permis une amélioration des résultats (71,75) et, par analogie avec le LPSNC (60), l'aracytine HD a été associée au MTX-HD en traitement d'induction (76). De même que pour les LPSNC, le rituximab est habituellement utilisé en association dans ce contexte. Des injections intrathécales d'aracytine à libération prolongée ont également été utilisées en monothérapie ou en association (76), cependant l'arrêt de la production rend ce traitement actuellement indisponible.

Plusieurs études de phase II et III suggèrent que la réalisation d'une autogreffe de CSH pourrait être bénéfique pour les patients atteints d'un lymphome systémique avec un score IPI élevé ou pour les patients R/R après un traitement par chimiothérapie conventionnelle. Cette stratégie a également été utilisée dans les LSNCS avec des résultats initialement décevants(45,46) qui se sont montrés meilleurs lorsque le traitement d'induction est basé sur l'association Méthotrexate et aracytine HD(76). Cependant, lorsque ces molécules ont été utilisées en première ligne en prophylaxie neuro-méningée, les options thérapeutiques à la rechute sont limitées.

### **I.5.3 Temozolomide**

Le temozolomide est un alkylant oral qui subit spontanément une conversion chimique en 5-(3methyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (MTIC) à pH physiologique sans nécessité d'activation métabolique. Il s'agit du même métabolite actif que celui obtenu après métabolisation hépatique de la dacarbazine. Son mécanisme d'action consiste en une méthylation de l'ADN, principalement en position O<sup>6</sup> de la guanine qui va entraîner une déplétion de l'enzyme de réparation de l'ADN O<sup>6</sup> methylguanine-DNA methyltransferase dans différents types cellulaires et une accumulation de groupes méthyle (77). Si le groupe méthyle n'est pas retiré de la guanine, celle-ci peut s'associer à la thymine au cours de la réplication cellulaire aboutissant à une transition de guanine-cytosine vers thymine-adénine à l'origine d'une inhibition de la réplication de l'ADN et à la mort cellulaire par apoptose.

Après administration orale, la prodrogue temozolomide est absorbée au niveau de l'intestin grêle avec un bon passage de la BHM du fait de sa petite taille (194 Da) (78).

En monothérapie, il a montré son efficacité bien que de courte durée dans le traitement des LPSNC. Un essai de phase II (79) sur 36 LPSNC R/R rapporte un taux de réponse globale (RG) de 44% dont 25% de RC avec une SSP de 2.8 mois et une SG de 3.9 mois. Une seconde étude (80) portant sur 17 LPSNC R/R rapporte 10 (58%) RG dont 5 (29%) RC ainsi qu'une SSP de 1.9 mois et une SG de 6.7 mois. Ces deux études rapportent un profil de tolérance tout à fait acceptable notamment pour les patients de plus de 60 ans qui représentent la majorité des patients atteints de LPSNC.

#### **I.5.4 Ibrutinib**

La Burton tyrosine kinase (BTK) est impliquée dans la voie de signalisation du BCR et des récepteurs toll-like (TLR) (47). Des gènes codant pour des protéines appartenant à ces voies de signalisation sont fréquemment mutés dans les DLBCL et les LPSNC tels que la protéine associée au BCR CD79B (30,31,81) et la protéine MYD88 (82–84), une protéine adaptatrice faisant le lien entre le récepteur à l'IL1, les TLRs et la voie de signalisation nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B). l'Ibrutinib a montré son efficacité clinique dans le DLBCL de type ABC (32,85) et le LPSNC (86–89) mais la durée de réponse est courte et de nombreux patients finissent par rechuter.

#### **I.5.5 Rationnel de l'association temozolomide et ibrutinib**

Le nombre élevé de rechutes précoces malgré une réponse initiale sous temozolomide ou ibrutinib en monothérapie chez les patients atteints de LPSNC ou de LSNCS R/R encourage à favoriser une association thérapeutique afin d'améliorer les taux et les durées de réponse.

La combinaison de temozolomide et l'ibrutinib avec étoposide, doxorubicine liposomale, dexaméthasone et rituximab (Teddi-R) (65,90) est actuellement en cours de développement et semble donner des résultats prometteurs pour les LPSNC et LSNCS en rechute ou réfractaires (R/R). Cependant il s'agit d'un traitement intensif dont l'administration est limitée par l'âge avancé

et l'altération de l'état général, deux caractéristiques fréquentes pour cette population.

L'ibrutinib et le temozolomide sont deux traitements oraux dont la faisabilité de l'association a déjà été évaluée dans le cadre d'essais thérapeutiques. Leurs mécanismes d'actions distincts et leurs profils de tolérance acceptables en font de bons candidats pour traiter des patients âgés ou ne pouvant supporter un traitement intensif. De plus, leur prise orale concomitante constitue un schéma thérapeutique simple d'administration ne nécessitant pas d'hospitalisation mais uniquement un suivi en consultation.

## **II. Matériel et méthode**

### **II.1 Recueil de données et critères d'inclusion**

Tous les patients immunocompétents de plus de 18 ans atteints d'un LPSNC ou d'un LSNCS ayant bénéficié d'un traitement par l'association temozolomide et ibrutinib dans 5 centres des Hauts de France (Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, Hôpital Saint Vincent de Paul à Lille, Centre Hospitalier de Valenciennes, Centre Hospitalier de Dunkerque et Centre Hospitalier de Roubaix) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 1<sup>er</sup> juin 2020 ont été inclus rétrospectivement dans cette étude. Les pharmacies centrales de ces 5 centres ont été interrogées afin d'identifier les patients pour qui un traitement par temozolomide a été remis en rétrocession. Seuls les patients ayant reçu l'association temozolomide et ibrutinib ont été retenus pour l'étude, les patients ayant reçu le temozolomide en monothérapie ou dans le cadre d'une autre association comprenant ou non l'ibrutinib ont été rejetés. L'ensemble des données cliniques, paracliniques et radiologiques au diagnostic et au cours du suivi a été recueilli à partir du dossier médical manuscrit et informatisé par un référent dans chaque centre ainsi que les effets secondaires, les évènements intercurrents, le cas échéant la date de la rechute, la date du décès ou des dernières nouvelles. Pour tous les patients, le diagnostic a été confirmé histologiquement par un anatomopathologiste expert du CHRU de Lille dans le cadre du programme « Lymphopath » (91), d'après la classification OMS 2008 (92).

### **II.2 Procédure thérapeutique et évaluation de la réponse**

Tous les patients ont reçu un traitement par ibrutinib oral 560mg par jour en continu en association avec du temozolomide oral à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> ou 150 mg/m<sup>2</sup> du jour 1 au jour 5 pour le cycle 1 (cycles de 28 jours), secondairement augmenté à 200 mg/m<sup>2</sup> du jour 1 au jour 5 pour le cycle 2 et jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité inacceptable. Tous les patients ont reçu une prophylaxie par Bactrim et Valaciclovir. La réponse était évaluée par IRM suivant les critères du groupe collaboratif international des LPSNC de 2005 (93) et la réponse systémique était évaluée par TEP-TDM selon les critères de Cheson 2014 (94).

### **II.3 Statistiques et figures**

L'analyse statistique et la génération des figures ont été réalisées à l'aide du logiciel R v3.5.2 et des packages « survival », « survminer » et « ggplot2 ». Les analyses de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier. L'analyse du suivi médian a été réalisée selon la méthode de Kaplan Meier inversée (95). La SSP est calculée à partir de la date d'initiation du traitement et jusqu'à la date de progression, de rechute, de décès ou censurée à la date des dernières nouvelles. La survie globale est calculée depuis la date d'initiation du traitement et jusqu'à la date de décès ou censurée à la date des dernières nouvelles. Le statut vivant / décédé était disponible pour l'ensemble des patients à la fin du suivi.

Les figures ont été réalisées à l'aide du programme adobe illustrator 24.2.2 (Adobe Inc., Mountain View, California).

## II. Publication

### **Treatment with temozolomide and ibrutinib in Recurrent/Refractory Primary (PCNSL) and Secondary CNS Lymphoma (SCNSL).**

Loïc Renaud<sup>1</sup>, Jean Baptiste Bossard<sup>1</sup>, Benjamin Carpentier<sup>1-2</sup>, Louis Terriou<sup>1</sup>, Nathalie Cambier<sup>1-3</sup>, Guillaume Chanteau<sup>1-3</sup>, Guillaume Escure<sup>1</sup>, Sarah Barbieux<sup>4</sup>, Mathieu Wemeau<sup>1-5</sup>, Julia Hieulle<sup>1-5</sup>, Eileen M Boyle<sup>6\*</sup>, and Franck Morschhauser<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup> *Hématologie Clinique, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Lille, France.*

<sup>2</sup> *Hématologie Clinique, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille, France.*

<sup>3</sup> *Hématologie Clinique, Centre Hospitalier de Valenciennes, Valenciennes, France.*

<sup>4</sup> *Hématologie Clinique, Centre Hospitalier de Dunkerque, Dunkerque, France.*

<sup>5</sup> *Hématologie Clinique, Centre Hospitalier de Roubaix, Roubaix, France.*

<sup>6</sup> *NYU Langone healthcare, Perlmutter Cancer Center, New-York, New-York*

*\*Dr. Eileen M Boyle, and Pr Franck Morschhauser contributed equally to this article.*

## **To the editor,**

Despite recent therapeutic advances in the field, the prognosis of elderly or frail patients with Primary (PCNSL) and Secondary Central Nervous System Lymphoma (SCNSL) remains poor, with a median overall survival (OS) of less than two years in most prospective studies (Bernstein *et al*, 2009; Kasenda *et al*, 2015). The outcome of those with recurrent/refractory disease is particularly dire especially when they relapse within the first year of diagnosis with reports of median OS of 2-4 months (Reni *et al*, 1999).

Both the Activated B cell like subtype of Diffuse Large B Cell Lymphoma (ABC-DLBCL) and PCNSL rely on a chronically active B-cell receptor signaling (Davis *et al*, 2010) that can be targeted downstream with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors such as Ibrutinib. Ibrutinib, which achieves CNS penetrance, has significant clinical activity in recurrent/refractory ABC-DLBCL (Advani *et al*, 2013; Wilson *et al*, 2015) and PCNSL (Lionakis *et al*, 2017; Soussain *et al*, 2019) but duration of response is short and curative potential limited. Temozolomide is an oral alkylating agent approved by the FDA for use in the first-line treatment of glioblastoma. The proposed mechanism of action is based on the ability of its metabolites to deposit methyl groups on DNA guanine bases. After oral administration, the prodrug temozolomide is readily absorbed in the small intestine, with good penetration of the blood-brain barrier due to its small size (194 Da). As a single agent it has demonstrated some activity, although short lived, in PCNSL (Makino *et al*, 2012; Reni *et al*, 2007). The combination of these two agents with etoposide, liposomal doxycycline, dexamethasone, and rituximab (Teddi-R) (Roschewski *et al*, 2018, 2019) seems to be promising for this population, but its tolerability is limited in patients with advanced age or poor performance status, common features of many PCNSL patients, calling for lighter regimen of broader use. In this setting, a combination of temozolomide and ibrutinib might be an option to improve efficacy with an acceptable tolerability.

## **Methods**

We retrospectively analyzed all immunocompetent adults with recurrent/refractory PCNSL or SCNSL treated with both temozolomide and ibrutinib in five French centers, from June 2015 to January 2020. All cases were histologically proven and confirmed by expert pathologists in the framework of the national program "Lymphopath" (Laurent *et al*, 2017), based on the World Health Organization 2008 classification (Vardiman *et al*, 2009). All patients received 560 mg ibrutinib orally once daily (28-day cycles) and temozolomide 100 mg/m<sup>2</sup> or 150 mg/m<sup>2</sup> orally day 1 to 5 for cycle 1, increased to 200mg/m<sup>2</sup> day 1 to 5 from cycle 2 until disease progression or unacceptable toxicity occurred. 7 patients (32%) received corticosteroids concomitantly to the introduction of treatment before a progressive ramp down. All patients received valaciclovir and Bactrim prophylaxis. None of them receive fungal prophylaxis. CNS response assessment was

performed using magnetic resonance imaging (MRI) according to the 2005 International PCNSL Collaborative Group Response Criteria (Abrey *et al*, 2005) and systemic responses assessed by PET-CT (Cheson *et al*, 2014).

## **Results:**

### ***Real-life, relapse and refractory patients are frail***

Twenty-two immunocompetent adults with recurrent/refractory PCNSL (n=13) or SCNSL (n=9) were evaluable for safety and efficacy, **Table 1**. The median age at treatment initiation was 71 (range, 44 - 89 years). All patients had relapsed (n=6) or refractory (n=16) disease, after a median of two lines of therapy (range, 1-3). Overall, 18 patients (82%) and 14 (64%) patients had previously received high dose methotrexate or both high dose methotrexate with high dose cytarabine, respectively. Among the four patients who did not receive methotrexate, one had stage IV diabetic renal disease and experienced major toxicities from intermediate-dose cytarabine. The three others, who were aged 72, 79 and 89, respectively, were SCNSL with either significant comorbidities such as recent hip fracture surgery inducing loss of autonomy, or long-lasting toxicities from their previous lines of therapy. The median performance status was 1 (range, 0-3) according to Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] with ten patients (45 %) having a performance status  $\geq 2$ .

### ***The temozolomide-ibrutinib combination exerts rapid but short responses in a relapsed and refractory setting***

Patients received a median of 3.2 cycles (1-19 cycles), **Figure 1A**. One patient received whole brain radiotherapy consolidation after obtaining a partial response under treatment.

The best overall response rate (ORR) was 55% (12/22) including three (13.6%) complete responses (CR) and nine (40.9%) partial responses, **Table S1**. After a median follow-up of 18.2 months (range, 5.1 – 61.7), the median progression-free survival (PFS) and OS were 5.3 months (95% confidence interval [CI]; 3.10 -  $\infty$ ) and 8.9 months (95% CI; 5.2 -  $\infty$ ) respectively, **Figure 1B** and **1C**. Eight patients (36%) received temozolomide and ibrutinib for more than six months; four patients were still on treatment at the end of the follow-up including one on ibrutinib only. Among responders the median PFS and OS were 11.7 months (95% CI; 7 -  $\infty$ ) and 21.8 months (95% CI; 10 -  $\infty$ ) respectively.

### ***The temozolomide-ibrutinib combination has an acceptable safety profile.***

Twelve patients (55%) stopped treatment due to progressive disease. Four patients (18%) definitely stopped ibrutinib and temozolomide due for three of them to ibrutinib related toxicities (**Table S2**) such as atrial fibrillation (grade II, n=2, 9%) or muscle cramps (grade II, n=1, 4%) and

a fourth one for combined factors such as recurrent bronchial infection (grade II), asthenia (grade II) and nausea (grade II) after 15 months with persistent CR. Two patients (9%) definitely stopped temozolomide but continued ibrutinib due to either recurrent microcrystalline arthritis (grade II, n=1) or fall (grade III, n=1).

Both treatments were temporally discontinued in three patients (14%) for sepsis (grade III, n=1) or tumor bleeds (grade I, n=1; grade III, n=1) with secondary seizures (grade III, n=1). Ibrutinib deemed related micro-bleeds were seen on the MRI in four patients (18%). Four patients (18%) experienced serious infectious complications including temozolomide deemed related febrile neutropenia (grade III, n=2), urinary tract infection (grade III, n=1) and sepsis (grade III, n=1). None of the patients developed aspergillosis during the follow-up.

### **Discussion:**

Temozolomide combined with ibrutinib displayed clinical activity with 55% ORR and 11.7 months PFS among responders with manageable side effects in R/R CNS lymphomas. Recently, two studies report the use of ibrutinib monotherapy for PCNSL (Soussain et al, 2019) or both PCNSL and SCNSL (Grommes et al, 2018) and show encouraging results with 52% and 78% ORR including 19% and 43% CR rates respectively. The patients in our study were nonetheless significantly older, had worse performance status and were for most of them refractory to their previous treatment line thus explaining part of the lower ORR and CR rates in our cohort.

Interestingly, PFS was better in our study, suggesting that the addition of the temozolomide to ibrutinib could play a role on maintaining the response and delaying relapses. These encouraging data with manageable tolerance profile deserves further evaluation.

ile deserves further evaluation.

**Figure 1. Patient outcomes after temozolomide and ibrutinib treatment.** (A) Swimmer's plot summarizing response and duration of response according to the International PCNSL Collaborative Group Response Criteria, dark green indicates a complete response (CR), light green a partial response (PR), grey a stable disease (SD), and red a progressive disease (PD). Dark blue line indicates treatment with temozolomide and ibrutinib, light blue treatment with ibrutinib only. Arrow indicates ongoing treatment, and vertical lines the cessation of treatment. (B) Kaplan-Meier curve showing progression-free survival (PFS). (C) Kaplan-Meier curve showing overall survival (OS).

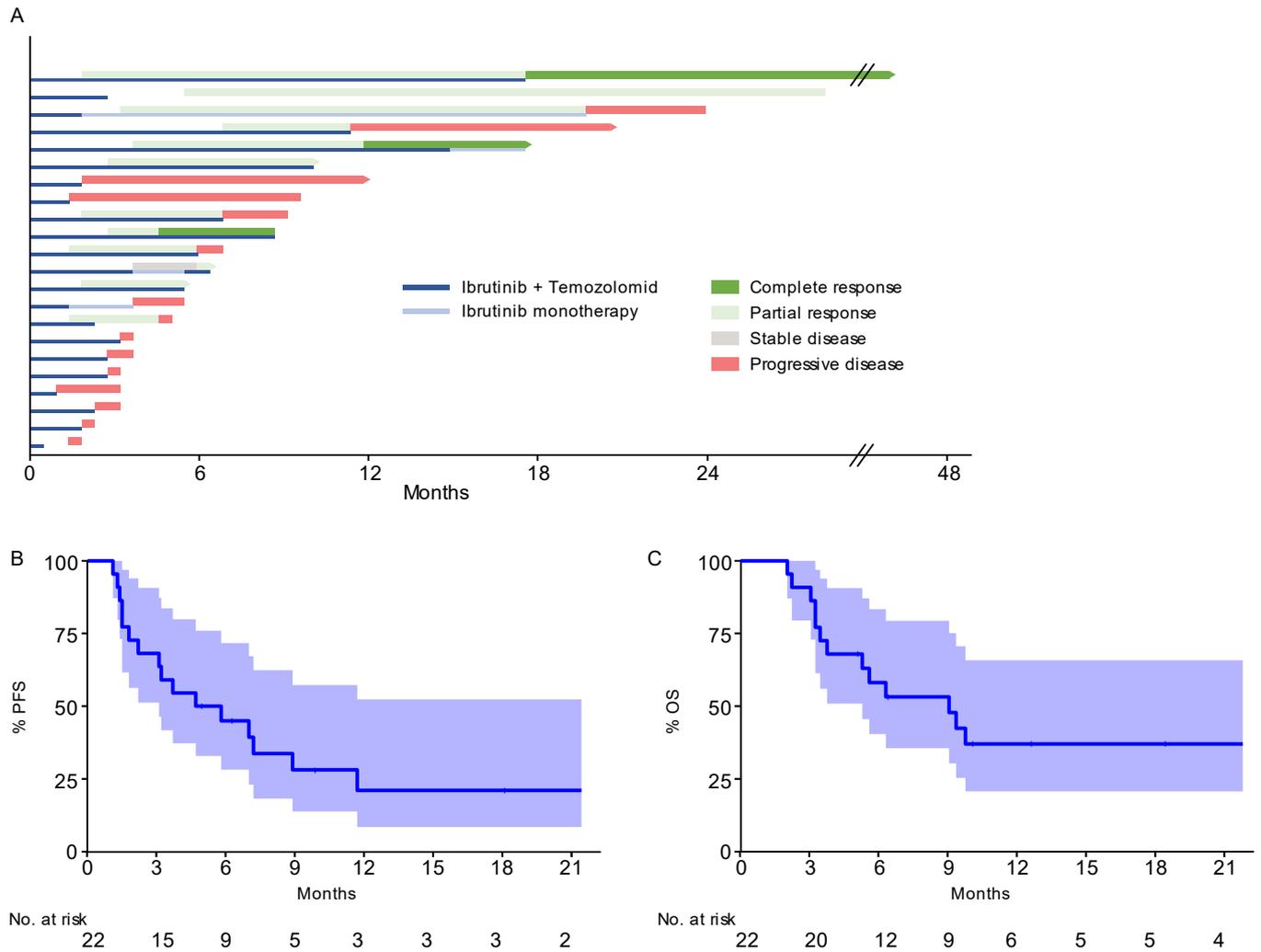


Table 1. Patient characteristics and treatment

<b>N</b>	22
<b>Sex Ratio M : F</b>	12 : 10
<b>Median Age</b>	71 (range, 44-89)
≥ 60	20 (91 %)
≥ 70	14 (64%)
≥ 80	3 (14%)
<b>Diagnosis at inclusion</b>	
R/R PCNSL	13
SCNSL	9
<b>Anatomopathology</b>	
DLBCL non-GCB	17
DLBCL GCB	2
DLBCL unspecified	1
DLBCL-leg type	1
WM	1
<b>PS</b>	
0-1	12
2-3	10
<b>Initial location</b>	
Brain	21
Spine	2
CSF	2
IO	0
<b>Number of lines before inclusion</b>	
1	8 (36%)
2	10 (45%)
3	4 (18%)
<b>Previous ASCT</b>	1 (5%)
<b>Previous WBRT</b>	0
<b>Status from previous treatment</b>	
Relapse	6 (27%)
Refractory	16 (73%)
<b>Corticosteroids during cycle1</b>	7 (32%)

R/R PCNSL, relapse or refractory primary central nervous system lymphoma; PCNS, secondary CNS Lymphoma; DLBCL: Diffuse large B cell lymphoma; GCB, Germinal center B-Cell like; WM, Waldenstrom macroglobulinemia; PS, performance status; CSF, cerebrospinal fluid; IO, intraocular; ASCT, autologous stem cell; transplantation; WBRT, whole brain radiotherapy;

Supplementary table 1. Best therapeutic response

Therapeutic response	N=22	PCNSL (n=13)	SCNSL (n=9)
CR	3 (14%)	1 (8%)	2 (22%)
PR	9 (41 %)	6 (46%)	3 (33%)
ORR	12 (55%)	7 (54%)	5 (56%)
SD	0	0	0
PD	10 (45%)	6 (46%)	4 (44%)

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease

Supplementary table 2. Adverse events.

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
<b>Infections and infestations</b>					
Pneumonia		2 (9%)			
Bronchial infection		1 (5%)			
Urinary tract infection			1 (5%)		
Sepsis			1 (5%)		
Febrile neutropenia			2 (9%)		
<b>Nervous system disorders</b>					
Tumor haemorrhage	4 (17%)		1 (5%)		
Seizure			1 (5%)		
<b>Cardiac disorders</b>					
Atrial fibrillation		2 (9%)			
Atrial flutter	1 (5%)				
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>					
Muscle cramps		1 (5%)			
<b>General disorders and administration site conditions</b>					
Nausea		2 (9%)			
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>					
Neutropenia				1 (5%)	
<b>Vascular disorders</b>					
Haematoma	1 (5%)				

AEs, adverse events.

Maximum Grade Per Patient Per Event (excluding unrelated).

Number of evaluable patients: 22.

Grade of adverse event n (%).

AEs were reported as follows:

All AEs of grade ( $\geq$ ) III (haematological or non-haematological toxicities).

All serious AEs, regardless of their grade.

All AEs or cardiac and haemorrhagic toxicities.

All AEs of special interest.

## REFERENCES

- Abrey, L.E., Batchelor, T.T., Ferreri, A.J.M., Gospodarowicz, M., Pulczynski, E.J., Zucca, E., Smith, J.R., Korfel, A., Soussain, C., DeAngelis, L.M., Neuwelt, E.A., O'Neill, B.P., Thiel, E., Shenkier, T., Graus, F., van den Bent, M., Seymour, J.F., Poortmans, P., Armitage, J.O., Cavalli, F., et al (2005) Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **23**, 5034–5043.
- Advani, R.H., Buggy, J.J., Sharman, J.P., Smith, S.M., Boyd, T.E., Grant, B., Kolibaba, K.S., Furman, R.R., Rodriguez, S., Chang, B.Y., Sukbuntherng, J., Izumi, R., Hamdy, A., Hedrick, E. & Fowler, N.H. (2013) Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Has Significant Activity in Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 88.
- Bernstein, S.H., Unger, J.M., LeBlanc, M., Friedberg, J., Miller, T.P. & Fisher, R.I. (2009) Natural History of CNS Relapse in Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A 20-Year Follow-Up Analysis of SWOG 8516—The Southwest Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 114–119.
- Cheson, B.D., Fisher, R.I., Barrington, S.F., Cavalli, F., Schwartz, L.H., Zucca, E. & Lister, T.A. (2014) Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 3059–3067.
- Davis, R.E., Ngo, V.N., Lenz, G., Tolar, P., Young, R.M., Romesser, P.B., Kohlhammer, H., Lamy, L., Zhao, H., Yang, Y., Xu, W., Shaffer, A.L., Wright, G., Xiao, W., Powell, J., Jiang, J., Thomas, C.J., Rosenwald, A., Ott, G., Muller-Hermelink, H.K., et al (2010) Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*, **463**, 88–92.
- Grommes, C., Wolfe, J., Gavrilovic, I., Kaley, T., Stone, J., Daras, M., Nolan, C., Pentsova, E., Hatzoglou, V., Mellinshoff, I. & DeAngelis, L. (2018) Phase II of Single-Agent Ibrutinib in Recurrent/Refractory Primary (PCNSL) and Secondary CNS Lymphoma (SCNSL). *Blood*, **132**, 2965–2965.
- Kasenda, B., Ferreri, A.J.M., Marturano, E., Forst, D., Bromberg, J., Ghesquieres, H., Ferlay, C., Blay, J.Y., Hoang-Xuan, K., Pulczynski, E.J., Fosså, A., Okoshi, Y., Chiba, S., Fritsch, K., Omuro, A., O'Neill, B.P., Bairey, O., Schandelmair, S., Gloy, V., Bhatnagar, N., et al (2015) First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)—a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Annals of Oncology*, **26**, 1305–1313.
- Lionakis, M.S., Dunleavy, K., Roschewski, M., Widemann, B.C., Butman, J.A., Schmitz, R., Yang, Y., Cole, D.E., Melani, C., Higham, C.S., Desai, J.V., Ceribelli, M., Chen, L., Thomas, C.J., Little, R.F., Gea-Banacloche, J., Bhaumik, S., Stetler-Stevenson, M., Pittaluga, S., Jaffe, E.S., et al (2017) Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Cell*, **31**, 833-843.e5.
- Makino, K., Nakamura, H., Hide, T.-I. & Kuratsu, J.-I. (2012) Salvage treatment with temozolomide in refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma and assessment of the MGMT status. *Journal of Neuro-Oncology*, **106**, 155–160.
- Reni, M., Ferreri, A.J.M. & Villa, E. (1999) Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma. *British Journal of Cancer*, **79**, 530–534.
- Reni, M., Zaja, F., Mason, W., Perry, J., Mazza, E., Spina, M., Bordonaro, R., Ilariucci, F., Faedi, M., Corazzelli, G., Manno, P., Franceschi, E., Pace, A., Candela, M., Abbadessa, A., Stelitano, C., Latte, G. & Ferreri, A.J.M. (2007) Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *British Journal of Cancer*, **96**, 864–867.
- Roschewski, M., Lionakis, M.S., Melani, C., Butman, J.A., Pittaluga, S., Lucas, A.N., Steinberg, S.M., Jaffe, E.S., Little, R.F., Staudt, L.M. & Wilson, W.H. (2018) Dose-Adjusted Teddi-R Induces Durable Complete Remissions in Relapsed and Refractory Primary CNS Lymphoma. *Blood*, **132**, 4195–4195.
- Roschewski, M., Melani, C., Dunleavy, K., Holdhoff, M., Swinnen, L.J., Glantz, M., Portell, C.A., Svoboda, J., Farah, R., Lionakis, M.S., Staudt, L. & Wilson, W. (2019) Reponse-Adapted Study of Ibrutinib with Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-Cell Lymphomas with Secondary Involvement of the CNS. *Blood*, **134**, 2875–2875.
- Soussain, C., Choquet, S., Blonski, M., Leclercq, D., Houillier, C., Rezai, K., Bijou, F., Houot, R., Boyle, E., Gressin, R., Nicolas-Virelizier, E., Barrie, M., Moulouçon-Chabrot, C., Lelez, M.L., Clavert, A., Coisy, S., Leruez, S., Touitou, V., Cassoux, N., Daniau, M., et al (2019) Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by

the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. *European Journal of Cancer*, **117**, 121–130.

Wilson, W.H., Young, R.M., Schmitz, R., Yang, Y., Pittaluga, S., Wright, G., Lih, C.-J., Williams, P.M., Shaffer, A.L., Gerecitano, J., Vos, S. de, Goy, A., Kenkre, V.P., Barr, P.M., Blum, K.A., Shustov, A., Advani, R., Fowler, N.H., Vose, J.M., Elstrom, R.L., et al (2015) Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nature Medicine*, **21**, 922–926.

#### IV. Discussion

Les LPSNC et LSNCS R/R ont un pronostic très défavorable (43,47,96,97). Pour les patients ayant déjà reçu un traitement à base de MTX-HD et d'aracytine HD ou ne pouvant pas bénéficier de ces traitements en raison de leur âge ou de leurs comorbidités, les options thérapeutiques sont limitées. Nous rapportons les résultats de l'association par temozolomide et ibrutinib en traitement de LPSNC et LSNCS R/R avec 55% de réponse globale observée et une survie sans progression médiane de 5.3 mois avec des effets secondaires acceptables.

Cette étude montre la faisabilité d'une telle association. En effet, malgré une moyenne d'âge élevée de 71 ans et un état général précaire de nombreux sujets (45% de patients PS  $\geq$  2), l'association temozolomide et ibrutinib s'est montrée acceptable. Le temozolomide a largement été utilisé pour le traitement de patients âgés atteints de gliomes malins (98) avec une très bonne tolérance clinique. L'ajout du temozolomide ne semble pas aggraver significativement le profil de tolérance de l'ibrutinib, les effets secondaires ayant conduit à un arrêt définitif du traitement étant imputables à l'ibrutinib (fibrillation auriculaire, crampes) ou non directement imputable à l'un ou l'autre des traitements (arthrite microcristalline, chute, infections bronchiques chroniques, sepsis, saignement péri-tumoral, nausées ou asthénie).

Récemment, une étude du réseau LOC publiée par Soussain et al. (89) a évalué l'utilisation de l'ibrutinib en monothérapie pour traiter 52 LPSNC et rapporte un taux de réponse après deux cycles de 52%. Malgré une population de meilleur pronostic comprenant 14 patients ayant une localisation intraoculaire isolée, un âge médian de 67.5 ans, 27% patients réfractaires et des patients avec un meilleur état général (67% des patients avaient un PS de 0 ou 1 et aucun patient n'avait de PS  $>$ 2), la médiane de SSP en intention de traiter rapportée n'est que de 3.3 mois. Une seconde étude publiée par Grommes et al. (88) a évalué l'ibrutinib en monothérapie pour 29 LPSNC et 15 LSNCS et rapporte un taux de réponse globale de 78% dont 43% de réponses complètes et une SSP de 4 mois. Là aussi, la population était sélectionnée avec une

médiane d'âge de 68 ans, 75% de patients PS 0 ou 1, 39% de patients réfractaires et 4 patients exclus de l'analyse finale en raison d'une dégradation rapide de leur état général conduisant à un arrêt de traitement dans les 15 premiers jours de l'étude. La survie globale prolongée des patients inclus dans ces deux études à 19.2 et 19.5 mois témoigne d'une population hautement sélectionnée étant données les durées de survie habituellement rapportées pour cette population (11,17,18,79,80,97).

Malgré les caractéristiques défavorables des patients inclus dans notre étude et des taux de réponse inférieur à ceux rapportés par Grommes et al. (88) et Soussain et al. (89), on observe de manière intéressante que la survie sans progression est plus élevée dans notre étude. Ces résultats suggèrent que l'ajout de temozolomide à l'ibrutinib pourrait jouer un rôle pour maintenir les réponses et retarder les rechutes. L'absence de réalisation d'une IRM bimensuelle systématique comme dans l'étude de Soussain et al. pourrait cependant expliquer en partie cette différence.

Les taux de réponses observés pour les LPSNC ou les LSNCS étaient comparables avec un taux de réponse complète légèrement plus élevé pour les LSNCS, à relativiser par les effectifs faibles des deux groupes.

Sept patients étaient sous corticoïdes au moment de l'inclusion, ils ont reçu une médiane de 2.4 cycles (0.2 à 12.6) ; quatre ont présenté une MP et trois une RP. Ils s'agissaient globalement de patients sévères avec une forte masse tumorale et un œdème péri-lésionnel responsables d'un retentissement clinique significatif. Parmi les patients ayant obtenu une RC, aucun n'a reçu de corticoïdes ce qui laisse suggérer que l'administration de corticoïdes ne serait pas un facteur confondant pour l'évaluation de la réponse dans notre étude.

Parmi les 9 patients atteints de LSNCS, 6 avaient déjà été traités pour une localisation neuroméningée secondaire et 3 ont été traités par temozolomide et ibrutinib à la première rechute avec localisation neuro-méningée : deux patients atteints d'un DLBCL, âges de 89 ans

et 72 ans, et traités en première ligne par R-mini CHOP et CHOP respectivement ainsi qu'une troisième patiente atteinte d'une maladie de Waldenström. Ces trois patients ont en commun une altération de l'état général et une perte d'autonomie au moment de l'initiation du traitement par temozolomide et ibrutinib imputables aux traitements antérieurs.

Une patiente atteinte d'une maladie de Waldenström après échec de trois lignes thérapeutiques précédentes (DRC, R-mini-CHOP et R-Bendamustine) a été incluse pour une atteinte méningée thoraco-lombo-sacrée associée à une importante masse abdominale faisant évoquer une transformation qui n'a cependant pas été confirmée histologiquement. Après deux cycles en association, le temozolomide a été arrêté à la suite d'une chute avec immobilisation prolongée au sol responsable d'une anxiété majeure. L'ibrutinib a ensuite été poursuivi pour 20 cycles supplémentaires en monothérapie avant qu'une rechute ne soit constatée devant l'apparition d'un syndrome d'hydrocéphalie à pression normale et d'un syndrome de la queue de cheval entraînant le décès de la patiente en moins de 6 mois.

L'ibrutinib a été testé en combinaison pour le traitement des lymphomes du SNC dans plusieurs essais thérapeutiques. Le protocole agressif Teddi-R a montré un taux de RC de 82% parmi 18 patients atteints de LPSNC R/R (90) et est actuellement testé pour les patients atteints d'un LSNCS (65). Cependant ce traitement est particulièrement toxique et un taux anormalement élevé de cas d'aspergillose broncho-pulmonaire invasive a été rapporté. Une phase Ib a testé la faisabilité de l'association de l'ibrutinib au MTX-HD et au rituximab (99) pour 15 patients atteints de LPSNC ou LSNCS R/R avec un taux de réponse globale de 80%, une tolérance acceptable et des effets secondaires significativement plus faibles que ceux observés avec le protocole Teddi-R. Enfin, l'ibrutinib est associé au copanlisib (inhibiteur pan PI3K) dans le cadre d'une étude de phase Ib actuellement en cours, les résultats préliminaires pour six patients atteints d'un LPSNC R/R ont été rapportés avec un taux de réponse globale de 67% dont une réponse complète (100).

Les études de la concentration en ibrutinib au niveau du LCR plaident pour l'utilisation d'une dose de 840mg par jour afin d'obtenir une concentration supérieure à la concentration entraînant la mort de 50% des cellules in vitro (86,87). Cette dose étant actuellement testée dans plusieurs études de phase précoce (90,99).

Plusieurs traitement immunomodulateurs ont été testés dans la populations de LPSNC R/R tel que le revlimid en association au rituximab (101) avec une réponse globale de 67% et une SSP médiane de 7.8 mois et le pomalidomide (102) combiné à la dexaméthasone avec une réponse globale de 48% et une SSP médiane de 5.3 mois. Ces données pourraient ouvrir la voie à de nouvelles combinaisons thérapeutiques orales notamment pour les sujets âgés ou comorbides. L'inhibition du point de contrôle immunologique par anticorps monoclonaux anti-PD1 semble également être un mécanisme d'action intéressant pour cette populations d'après les données précliniques (103) et les résultats préliminaires de 5 patients rapportés avec l'obtention de 4 RC et d'une RP sous nivolumab (104). Les résultats de deux essais thérapeutiques de phase II en cours avec le nivolumab (NCT02857426) et le pembrolizumab (NCT02779101) n'ont pas encore été rapportés à ce jour.

Récemment, l'utilisation de CAR T-cells s'est montré particulièrement efficace pour la prise en charge des DLCL en rechute (105,106). Malgré l'exclusion des patients avec atteinte neuro-méningée dans les essais thérapeutiques, l'utilisation de CAR T-cells a été rapportée dans les LPSNC R/R(107) et dans les LSNCS (108,109) avec une toxicité limitée et l'obtention de réponses montrant que l'expansion des CAT T-cells est possible en l'absence de maladie systémique et que les CAR T-cells pourraient constituer une alternative thérapeutique intéressante pour ces patients.

Bien que l'association temozolomide et d'ibrutinib ait montré son efficacité et sa faisabilité dans notre étude pour des patients âgés ou avec comorbidités ; ces résultats préliminaires ne permettent pas de recommander l'ajout du temozolomide à l'ibrutinib en pratique clinique. La réalisation d'un essai thérapeutique randomisé comparant un traitement par ibrutinib associé ou

non au temozolomide pourrait permettre de trancher cette question. Cependant la faisabilité d'une telle étude est limitée compte tenue de la taille des échantillons nécessaires.

## Références bibliographiques

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.
2. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015 Apr 28;112(9):1575–84.
3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000 Feb;403(6769):503–11.
4. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018;24(5):679–90.
5. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 12;378(15):1396–407.
6. Lacy SE, Barrans SL, Beer PA, Painter D, Smith AG, Roman E, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood*. 2020 May 14;135(20):1759–71.
7. Morin RD, Scott DW. DLBCL subclassification: divide and conquer? *Blood*. 2020 May 14;135(20):1722–4.
8. Edited by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.
9. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*. 2011 Oct 25;105(9):1414–8.
10. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, et al. Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central : résultats généraux sur 40 000 cas, principales applications actuelles et perspectives. [French brain tumor database: general results on 40,000 cases, main current applications and future prospects]. *Neurochirurgie*. 2012 Feb;58(1):4–13.
11. Houillier C, Soussain C, Ghesquières H, Soubeyran P, Chinot O, Taillandier L, et al. Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: An LOC network study. *Neurology*. 2020 Mar 10;94(10):e1027–39.
12. Schabet M. Epidemiology of Primary CNS Lymphoma. *J Neurooncol*. 1999 Jul 1;43(3):199–201.
13. Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, Pierconti F, Giancola ML, Martini M, et al. Epstein-Barr Virus Infection Is Predictive of CNS Involvement in Systemic AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphomas. *JCO*. 2000 Oct 19;18(19):3325–30.
14. Paulus W, Jellinger K, Hallas C, Ott G, Müller-Hermelink HK. Human herpesvirus-6 and Epstein-Barr virus genome in primary cerebral lymphomas. *Neurology*. 1993 Aug;43(8):1591–3.
15. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *JCO*. 1998 Mar 1;16(3):859–63.
16. Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nature Reviews Neurology*. 2013 Jun;9(6):317–27.
17. Ferreri AJM, Blay J-Y, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):266–72.
18. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, 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 Dec 20;24(36):5711–5.
19. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, Barbaro NM, McDermott MW, Hilton JF, et al. The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. *Journal of Neurosurgery*. 2007 Jan 1;106(1):72–5.
20. Fischer L, Martus P, Weller M, Klasen HA, Rohden B, Röth A, et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. *Neurology*. 2008 Sep 30;71(14):1102–8.

21. Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1557–62.
22. Camilleri-Broët S, Martin A, Moreau A, Angonin R, Hénin D, Gontier MF, et al. Primary Central Nervous System Lymphomas in 72 Immunocompetent Patients: Pathologic Findings and Clinical Correlations. *Am J Clin Pathol*. 1998 Nov 1;110(5):607–12.
23. Montesinos-Rongen M, Schmitz R, Courts C, Stenzel W, Bechtel D, Niedobitek G, et al. Absence of Immunoglobulin Class Switch in Primary Lymphomas of the Central Nervous System. *The American Journal of Pathology*. 2005 Jun 1;166(6):1773–9.
24. Braaten KM, Betensky RA, de Leval L, Okada Y, Hochberg FH, Louis DN, et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2003 Mar;9(3):1063–9.
25. 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 Oct;126(4):603–5.
26. Montesinos-Rongen M, Küppers R, Schlüter D, Spieker T, Roost DV, 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. *The American Journal of Pathology*. 1999 Dec 1;155(6):2077–86.
27. Camilleri-Broët S, Crinière E, Broët 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 lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):190–6.
28. Montesinos-Rongen M, Brunn A, Bentink S, Basso K, Lim WK, 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 Feb;22(2):400–5.
29. Bruno A, Boisselier B, Labreche K, Marie Y, Polivka M, Jouvét A, et al. Mutational analysis of primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget*. 2014 Jun 9;5(13):5065–75.
30. 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. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2016;42(3):279–90.
31. Davis RE, Ngo VN, Lenz G, Tolar P, Young RM, Romesser PB, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*. 2010 Jan;463(7277):88–92.
32. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2015 Aug;21(8):922–6.
33. 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 Neurooncol*. 2005 Apr 1;72(2):169–77.
34. Primary Central Nervous System Lymphoma-PART 1: Epidemiology, Diagnosis, Staging, and Prognosis [Internet]. Cancer Network. [cited 2020 Jul 29]. Available from: <https://www.cancernetwork.com/view/primary-central-nervous-system-lymphomapart-1-epidemiology-diagnosis-staging-and-prognosis>
35. Jiménez de la Peña MDM, Vicente LG, Alonso RC, Cabero SF, Suárez AM, de Vega VM. The Multiple Faces of Nervous System Lymphoma. Atypical Magnetic Resonance Imaging Features and Contribution of the Advanced Imaging. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2017 Apr;46(2):136–45.
36. Deckert M, Engert A, Brück W, Ferreri AJM, Finke J, Illerhaus G, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia*. 2011 Dec;25(12):1797–807.
37. Debliguis A, Voirin J, Harzallah I, Maurer M, Lerintiu F, Drénou B, et al. Cytomorphology and flow cytometry of brain biopsy rinse fluid enables faster and multidisciplinary diagnosis of large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. 2018;94(1):182–8.
38. Ferreri AJM, Reni M, Zoldan MC, Terreni MR, Villa E. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer*. 1996;77(5):827–33.
39. Lister A, Abrey LE, Sandlund JT. Central Nervous System Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.

40. Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C, et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol*. 2000 Jun;11(6):685–90.
41. Bromberg JE, Doorduijn JK, Illerhaus G, Jahnke K, Korfel A, Fischer L, et al. Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation – an International Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group project. *Haematologica*. 2013 May;98(5):808–13.
42. van Besien K, Ha CS, Murphy S, McLaughlin P, Rodriguez A, Amin K, et al. Risk Factors, Treatment, and Outcome of Central Nervous System Recurrence in Adults With Intermediate-Grade and Immunoblastic Lymphoma. *Blood*. 1998 Feb 15;91(4):1178–84.
43. Bernstein SH, Unger JM, LeBlanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. Natural History of CNS Relapse in Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A 20-Year Follow-Up Analysis of SWOG 8516—The Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):114–9.
44. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2009 Apr 23;113(17):3896–902.
45. Williams CD, Pearce R, Taghipour G, Green ES, Philip T, Goldstone AH. Autologous bone marrow transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma and CNS involvement: those transplanted with active CNS disease have a poor outcome—a report by the European Bone Marrow Transplant Lymphoma Registry. *JCO*. 1994 Nov 1;12(11):2415–22.
46. Kasamon YL, Jones RJ, Piantadosi S, Ambinder RF, Abrams RA, Borowitz MJ, et al. High-dose therapy and blood or marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005 Feb 1;11(2):93–100.
47. Ferreri AJM, Assanelli A, Crocchiolo R, Ciceri F. Central nervous system dissemination in immunocompetent patients with aggressive lymphomas: incidence, risk factors and therapeutic options. *Hematological Oncology*. 2009;27(2):61–70.
48. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016 10;34(26):3150–6.
49. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 20;35(21):2410–8.
50. Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, Bullimore J, Shirley D, Rampling RP, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer*. 2000 Sep 15;89(6):1359–70.
51. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: Can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 1992 Jan 1;23(1):9–17.
52. Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, Suzuki K, Nishio M, Fujii T, et al. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 1;62(3):809–13.
53. Shibamoto Y, Hayabuchi N, Hiratsuka J, Tokumaru S, Shirato H, Sougawa M, et al. Is whole-brain irradiation necessary for primary central nervous system lymphoma? *Cancer*. 2003;97(1):128–33.
54. Omuro AMP, Ben-Porat LS, Panageas KS, Kim AK, Correa DD, Yahalom J, et al. Delayed Neurotoxicity in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Arch Neurol*. 2005 Oct 1;62(10):1595–600.
55. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE. Long-Term Follow-Up of High-Dose Methotrexate-Based Therapy With and Without Whole Brain Irradiation for Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma. *JCO*. 2006 Oct 1;24(28):4570–4.
56. Ferreri AJM. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 08;2017(1):565–77.
57. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, et al. R-MPV followed by high-dose

- chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1403–10.
58. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3971–9.
  59. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung S-H, Nakashima MO, Grant B, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013 Sep 1;31(25):3061–8.
  60. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, 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. *The Lancet*. 2009 Oct;374(9700):1512–20.
  61. Omuro AMP, Chinot OL, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, et al. Multicenter randomized phase II trial of methotrexate (MTX) and temozolomide (TMZ) versus MTX, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly: An Anocéf and Goelams Intergroup study. *JCO*. 2013 May 20;31(15\_suppl):2032–2032.
  62. Ruhstaller TW, Amsler U, Cerny T. Rituximab: active treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma? *Ann Oncol*. 2000 Mar;11(3):374–5.
  63. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, Minnema MC, Seute T, Durian M, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *The Lancet Oncology*. 2019 Feb 1;20(2):216–28.
  64. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2016 May 1;3(5):e217–27.
  65. Roschewski M, Melani C, Dunleavy K, Holdhoff M, Swinnen LJ, Glantz M, et al. Reponse-Adapted Study of Ibrutinib with Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-Cell Lymphomas with Secondary Involvement of the CNS. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement\_1):2875–2875.
  66. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Nov;4(11):e510–23.
  67. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, Lamy T, Laadhari M, Chinot O, et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *JCO*. 2019 Feb 20;37(10):823–33.
  68. Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, 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 intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4151–6.
  69. Colombat P, Lemevel A, Bertrand P, Delwail V, Rachieru P, Brion A, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. *Bone Marrow Transplantation*. 2006 Sep;38(6):417–20.
  70. Montemurro M, Kiefer T, Schüler F, Al-Ali HK, Wolf H-H, Herbst R, et al. Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hämato-Onkologie OSHO-53 phase II study. *Annals of Oncology*. 2007 Apr 1;18(4):665–71.
  71. Korfel A, Elter T, Thiel E, Hänel M, Möhle 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 Mar 1;98(3):364–70.
  72. Korfel A, Thiel E, Martus P, Möhle R, Griesinger F, Rauch M, et al. Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2015 Mar 24;84(12):1242–8.
  73. DeAngelis LM. Has the role of WBRT in primary CNS lymphoma been settled? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Apr;8(4):196–

- 8.
74. Correa DD, Shi W, Abrey LE, DeAngelis LM, Omuro AM, Deutsch MB, et al. Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol*. 2012 Jan 1;14(1):101–8.
75. Doorduyn JK, van Imhoff GW, van Montfort KC, Schouten HC, Schaafsma MR, Baars JW, et al. Treatment of Secondary Central Nervous System Lymphoma with Intrathecal Rituximab, High Dose Methotrexate and R-DHAP, Followed by Autologous Stem Cell Transplantation. A Phase II HOVON Study. *Blood*. 2012 Nov 16;120(21):306–306.
76. Ferreri AJM, Donadoni G, Cabras MG, Patti C, Mian M, Zambello R, et al. High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. *JCO*. 2015 Aug 17;33(33):3903–10.
77. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 10;352(10):997–1003.
78. Wesolowski JR, Rajdev P, Mukherji SK. Temozolomide (Temodar). *American Journal of Neuroradiology*. 2010 Sep 1;31(8):1383–4.
79. Reni M, Zaja F, Mason W, Perry J, Mazza E, Spina M, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer*. 2007 Mar 26;96(6):864–7.
80. Makino K, Nakamura H, Hide T-I, Kuratsu J-I. Salvage treatment with temozolomide in refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma and assessment of the MGMT status. *J Neurooncol*. 2012 Jan;106(1):155–60.
81. 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 Dec;124(6):905–6.
82. Ngo VN, Young RM, Schmitz R, Jhavar S, Xiao W, Lim K-H, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature*. 2011 Feb;470(7332):115–9.
83. Montesinos-Rongen M, Godlewska E, Brunn A, Wiestler OD, Siebert R, Deckert M. Activating L265P mutations of the MYD88 gene are common in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol*. 2011 Dec;122(6):791–2.
84. Nayyar N, White MD, Gill CM, Lastrapes M, Bertalan M, Kaplan A, et al. MYD88 L265P mutation and CDKN2A loss are early mutational events in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphomas. *Blood Adv*. 2019 Feb 12;3(3):375–83.
85. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Has Significant Activity in Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Jan 1;31(1):88.
86. Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, Widemann BC, Butman JA, Schmitz R, et al. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Cell*. 2017 Jun;31(6):833-843.e5.
87. Grommes C, Pastore A, Palaskas N, Tang SS, Campos C, Schartz D, et al. Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Discov*. 2017 Sep 1;7(9):1018–29.
88. Grommes C, Wolfe J, Gavrilovic I, Kaley T, Stone J, Daras M, et al. Phase II of Single-Agent Ibrutinib in Recurrent/Refractory Primary (PCNSL) and Secondary CNS Lymphoma (SCNSL). *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):2965–2965.
89. Soussain C, Choquet S, Blonski M, Leclercq D, Houillier C, Rezai K, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II ‘proof-of-concept’ iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. *European Journal of Cancer*. 2019 Aug 1;117:121–30.
90. Roschewski M, Lionakis MS, Melani C, Butman JA, Pittaluga S, Lucas AN, et al. Dose-Adjusted Teddi-R Induces Durable Complete Remissions in Relapsed and Refractory Primary CNS Lymphoma. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):4195–4195.
91. Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 20;35(18):2008–17.

92. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937–51.
93. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5034–43.
94. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059–67.
95. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Controlled Clinical Trials*. 1996 Aug 1;17(4):343–6.
96. Kasenda B, Ferreri AJM, Marturano E, Forst D, Bromberg J, Ghesquieres H, et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)—a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015 Jul;26(7):1305–13.
97. Reni M, Ferreri AJM, Villa E. Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma. *British Journal of Cancer*. 1999 Feb;79(3):530–4.
98. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and Treatment of Malignant Glioma. *Clin Cancer Res*. 2000 Jul 1;6(7):2585–97.
99. Grommes C, Tang SS, Wolfe J, Kaley TJ, Daras M, Pentsova EI, et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. *Blood*. 2019 Jan 31;133(5):436–45.
100. Grommes C, Gavrilovic I, Miller AM, Stone JB, Kaley T, Madzsar JT, et al. Phase Ib of Copanlisib in Combination with Ibrutinib in Recurrent/Refractory Primary CNS Lymphoma (PCNSL). *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement\_1):1598–1598.
101. Ghesquieres H, Houillier C, Chinot O, Choquet S, Molucon-Chabrot C, Beauchene P, et al. Rituximab-Lenalidomide (REVRI) in Relapse or Refractory Primary Central Nervous System (PCNSL) or Vitreo Retinal Lymphoma (PVRL): Results of a Proof of Concept Phase II Study of the French LOC Network. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):785–785.
102. Tun HW, Johnston PB, DeAngelis LM, Atherton PJ, Pederson LD, Koenig PA, et al. Phase 1 study of pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory primary CNS or vitreoretinal lymphoma. *Blood*. 2018 Nov 22;132(21):2240–8.
103. Qiu Y, Li Z, Pouzoulet F, Vishnu P, Copland JA, Knutson KL, et al. Immune checkpoint inhibition by anti-PDCD1 (anti-PD1) monoclonal antibody has significant therapeutic activity against central nervous system lymphoma in an immunocompetent preclinical model. *British Journal of Haematology*. 2018;183(4):674–8.
104. Nayak L, Iwamoto F, LaCasce AS, Mukundan S, Roemer MGM, Chapuy B, et al. Nivolumab (Anti-PD1) Therapy for Relapsed/ Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma and Primary Testicular Lymphoma. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):930–930.
105. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleuce CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017 Dec 28;377(26):2531–44.
106. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019 03;380(1):45–56.
107. Tu S, Huang R, Zhou X, He Y, Liang Z, Wang L, et al. Combination of CD19 and CD70 Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells Achieves Long-Term Disease-Free Survival in Relapsed and Refractory Primary Central Nervous System Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):5389–5389.
108. Abramson JS, McGree B, Noyes S, Plummer S, Wong C, Chen Y-B, et al. Anti-CD19 CAR T Cells in CNS Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 24;377(8):783–4.
109. Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, Leick M, Choi BD, DeFilipp Z, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2019 Sep 12;134(11):860–6.

**AUTEUR : Nom : RENAUD**

**Prénom : Loïc**

**Date de soutenance : 24.09.2020**

**Titre de la thèse : Traitement combiné par temozolomide et ibrutinib pour les lymphomes primitifs du système nerveux central en rechute ou réfractaires et les lymphomes du système nerveux central secondaires.**

**Thèse - Médecine - Lille - 2020.**

**Cadre de classement : hématologie**

**DES + spécialité : Maladies du sang**

**Mots-clés : Lymphome, LPSNC, LSNCS, Ibrutinib, Temozolomide**

**Résumé : Contexte.** Malgré des avancées thérapeutiques, le pronostic des patients atteints d'un lymphome primitif du système nerveux centrale (LPSNC) ou d'un lymphome du SNC secondaire (LSNCS) est décevant avec une survie médiane inférieure à de 2 ans. Pour les patients atteints d'un LPSNC en rechute ou réfractaire (R/R), ces résultats sont encore plus sombres avec une survie médiane estimée entre 2 et 4 mois. Il y a donc une grande nécessité de traitements novateurs.

**Méthode.** Dans cette optique, nous avons évalué rétrospectivement la faisabilité et l'efficacité de l'association par temozolomide et ibrutinib (T+I) chez des patients atteints d'un LPSNC R/R ou d'un LSNCS dans 5 centres des Hauts de France entre janvier 2015 et juin 2020. Tous les patients ont reçu un traitement par ibrutinib oral 560mg par jour en continu en association avec du temozolomide oral à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> ou 150 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5 pour le cycle 1, secondairement augmenté à 200 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5 jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité inacceptable. L'évaluation de la réponse était réalisée par IRM cérébrale.

**Résultats.** 22 adultes immunocompétents atteints d'un LPSNC R/R (n=13) ou d'un LSNCS (n=9) ont été inclus. L'âge médian était de 71 ans (44 à 89 ans). Tous les patients avaient une maladie en rechute (n=6) ou réfractaire (n=16), après une médiane de deux lignes thérapeutiques (1 à 3). Les patients ont reçu une médiane de 3.2 cycles (1 à 19). Le taux de réponse globale est de 55% (12/22) dont 3 (14%) de réponses complètes (RC) et 9 (41%) de RP. Après un suivi médian de 18.2 mois (5.1 à 61.7 mois), la survie sans progression médiane était de 5.3 mois (IC à 95%; 3.10 - NA) et la survie globale de 8.9 mois (IC à 95%; 5.2 - NA). Huit patients ont reçu le traitement pendant plus de 6 mois.

Douze patients (55%) ont arrêté le traitement du fait d'une progression du lymphome. Trois (14%) patients ont arrêté l'ibrutinib pour toxicité dont fibrillation auriculaire (grade II, n=2) ou crampes musculaires (grade II, n=1). Trois patients ont arrêté le temozolomide pour arthrite microcristalline récidivante (grade II, n=1), chute (grade III, n=1) et l'association de bronchites récidivantes (grade II), asthénie (grade II), nausées (grade II) pour un patient après 15 mois de RC. Des micro-saignements étaient observés à l'IRM pour 4 patients (18%).

**Conclusion.** L'association T+I semble donc montrer une activité clinique prometteuse dans la prise en charge des LPSNC R/R et des LSNCS avec une toxicité acceptable.

### **Composition du Jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Thierry Facon**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Catherine Thieblemont**

**Madame le Docteur Eileen Boyle**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur Franck Morschhauser**

