

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



LES LYMPHOMES CEREBRAUX PRIMITIFS
ETUDE RETROSPECTIVE
CANTON DE GENEVE, SUISSE
(A PROPOS DE 21 CAS)

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur EL M'RABET FATIMA ZAHRA
née le 14 Août 1981 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ONCOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de :
Professeur DIETRICH Pierre - Yves

Juin 2012

PLAN

Première partie : Étude théorique	4
I. Introduction	5
II. Épidémiologie	5
III. Histopathologie	6
IV. Etiopathogénie :	9
1. origine des lymphocytes B	9
2. anomalies des vaisseaux	9
3. anomalies génétiques	10
4. rôle des molécules d'adhérence et chimiokines	10
5. rôle des agents pathogènes.....	11
V. Diagnostic	12
1. clinique :	12
a. Expression neurologique	12
b. Expression oculaire.....	13
2. Les examens complémentaires :	15
a. aspects neuroradiologiques.....	15
b. l'examen ophtalmologique.....	19
c. liquide céphalo -rachidien	19
3. bilan d'extension	20
VI. Facteurs pronostiques	21
VII. Modalités thérapeutiques :	22
1. Chirurgie	23
2. corticothérapie.....	23
3. Radiothérapie.....	25
4. chimioradiphérapie	27
5. chimiothérapie seule	31

6. chimiothérapie intrathécale	32
7. La particularité du sujet âgé plus de 60 ans.....	32
VIII. traitement des rechutes	34
IX. toxicités	35
X. particularité chez le sujet immunodéprimé	38
Deuxième partie : Étude pratique	39
1. Objectifs de l'étude	40
2. Patients et méthode.....	40
Résultats	43
Discussion	55
Perspective et Conclusion	65
Résumés	67
Bibliographie	71

PREMIERE PARTIE
ETUDE THEORIQUE

I. INTRODUCTION :

Les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) sont des tumeurs lymphomateuses intracérébrales survenant chez un patient sans antécédent de lymphome non hodgkinien et ne présentant pas d'autres localisations lymphomateuses en dehors du système nerveux central, des méninges ou de l'œil. La majorité des LCP, soit dans 80 % sont des lymphomes diffus à grandes cellules B, et favorisés par l'immunodépression notamment au cours du sida mais ils affectent également des patients immunocompétents et l'incidence dans cette population progresse régulièrement. Chez les sujets infectés par le VIH, la durée de survie est brève, les localisations tumorales sont souvent multiples et de haute malignité et une infection par le d'Epstein-Barr est habituellement observée dans les cellules lymphomateuses.

II. EPIDEMIOLOGIE :

Les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) sont des affections rares. Ils représentent 1-2 % des lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) et environ 5 % des tumeurs cérébrales primaires. On estime l'incidence annuelle entre 2 et 5 par million en fonction du pays. Pour la population européenne de 731 millions d'habitants, on peut estimer l'incidence des LCP à 2 000 cas par an [1]. Leur incidence semble en augmentation chez les patients immunocompétents de plus de 60 ans [2]. La cause de l'augmentation d'incidence chez les patients âgés est largement inconnue, mais pourrait être liée à l'augmentation de la proportion de sujets de cette tranche d'âge dans la population générale. L'âge moyen de survenue de ces tumeurs varie de 55 ans à 65 ans, elles sont plus fréquentes chez les hommes et exceptionnelles avant 20 ans [24]. Le risque de LCP est très augmenté en cas d'immunodépression. Par exemple, il est multiplié par 3 600 pour les patients infectés par le virus de

l'immunodéficience humaine (VIH). Avec le développement des stratégies antivirales efficaces, la fréquence des LCP chez les sujets infectés par le VIH a cependant diminué considérablement [3].

III. HISTOPATHOLOGIE :

Le diagnostic est le plus souvent fait par la biopsie stéréotaxique, plus rarement la biopsie chirurgicale. Les LCP sont en fait relativement homogènes, la très grande majorité d'entre eux correspondant à des lymphomes diffus à grandes cellules B, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et seulement moins de 20% qui sont des lymphomes T et de la zone marginale [4].

Au cours de l'intervention, la réalisation d'un examen extemporané permet souvent de suspecter le diagnostic de lymphome par la présence de nombreuses cellules « rondes », monomorphes ayant des caractéristiques cytologiques de centroblastes ou d'immunoblastes. Cependant, il est parfois difficile de le distinguer d'autres tumeurs cérébrales à cellules rondes (oligodendrogliome ou de type PNET).

Seule l'étude histologique après fixation et inclusion en paraffine permet le diagnostic définitif et la classification du lymphome. Trois types d'infiltration tumorale, parfois associés sur la même biopsie, peuvent être rencontrés (figure1):

- une destruction du parenchyme cérébral par une prolifération tumorale en nappes (au centre de la prolifération) ;
- une localisation périvasculaire des cellules tumorales dans les espaces de Virchow-Robin, les cellules tumorales CD20+ étant parfois associées à de nombreux petits lymphocytes T réactionnels (cette disposition considérée comme évocatrice du diagnostic est le plus souvent rencontrée en périphérie de la prolifération tumorale)

- une infiltration du neuropile par des cellules tumorales isolées respectant le parenchyme cérébral est parfois rencontrée (en périphérie).

Les lymphomes diffus à grandes cellules B représentent plus de 80 % des LCP. Ils sont caractérisés par une majorité de centroblastes (noyau de grande taille arrondi, deux à trois petits nucléoles accolés à la membrane nucléaire, cytoplasme étroit), auxquels s'associent des immunoblastes (caractérisés par un volumineux nucléole central) et des cellules parfois plus difficiles à classer, de taille moyenne. L'immunohistochimie confirme le phénotype B des cellules tumorales (CD20+, CD79a+) et la présence de petits lymphocytes T réactionnels (CD3+, CD5+) en nombre variable.

Sur le plan strictement histologique, les LCP des patients positifs au VIH se distinguent par leur histologie avec une prédominance immunoblastique (à différenciation plasmocytaire), la présence de vastes plages de nécrose et du virus d'Epstein-Barr (EBV) [5]. Ce virus peut être recherché par immunohistochimie (anticorps anti-LMP1) ou hybridation in situ (ARNm EBER). La recherche d'une monoclonalité n'est pas nécessaire pour le diagnostic mais peut avoir un intérêt pour les lésions d'interprétation difficile.

Les lymphomes T représentent moins de 2 % des cas et sembleraient avoir un meilleur pronostic [6]. D'autres types histologiques ont été décrits de façon beaucoup moins fréquente: les lymphomes à grandes cellules anaplasiques CD30+, les lymphomes lymphocytiques.

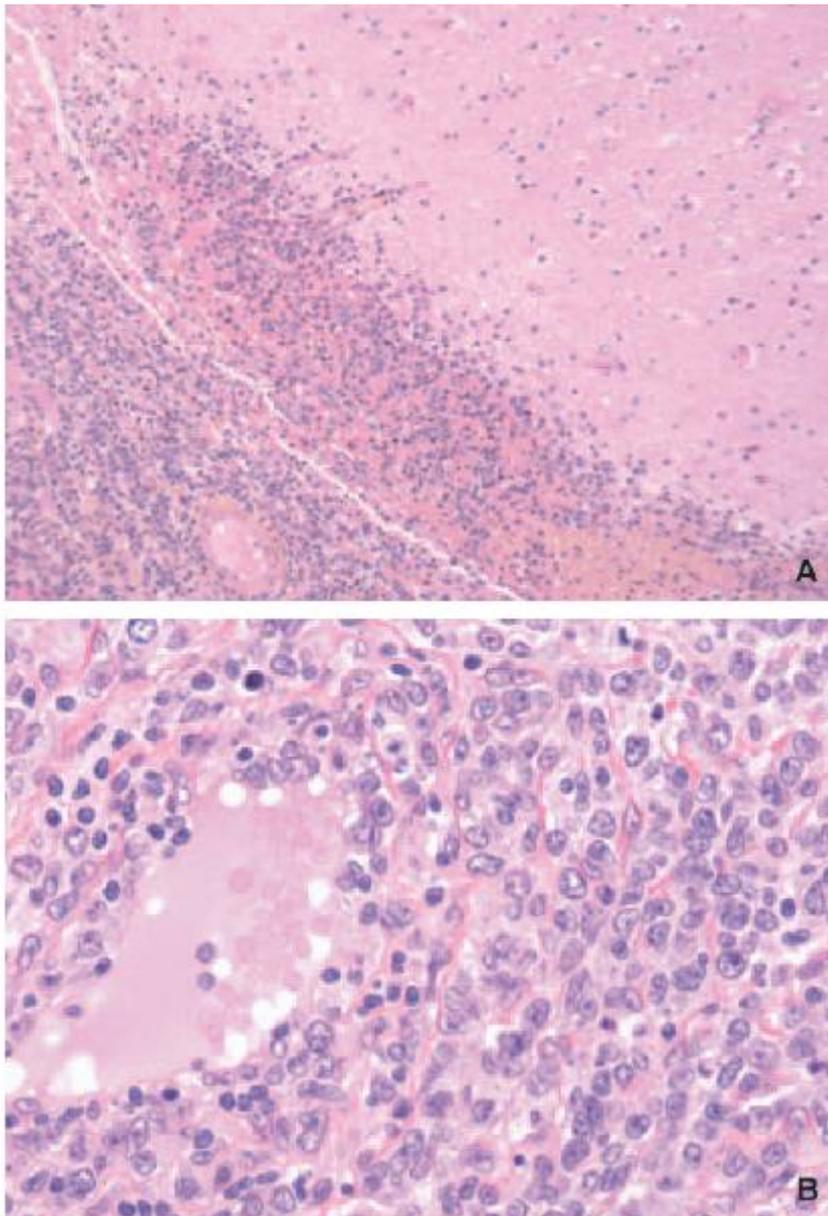


Figure1 : Anatomopathologie des lymphomes cérébraux primitifs [93].

A. Infiltration de la substance cérébrale par un lymphome agressif diffus à grandes cellules B (G × 10).

B. Lymphome agressif diffus à grandes cellules B avec aspect d'angiotropisme (infiltration de la paroi vasculaire par des cellules centroblastiques) (G × 40).

IV. ETIOPATHOGENIE :

1. Origine cellulaire des LCP

Les lymphomes diffus à grandes cellules B sont une entité très hétérogène par leur présentation clinique et leur pronostic. L'analyse du profil génétique de ces lymphomes a permis de séparer deux groupes majeurs, de pronostic différent : le premier, de meilleur pronostic, a un profil d'expression des gènes proche de celui des cellules du centre germinatif (profil dit « GC », pour *germinal center*). Le second, de moins bon pronostic, a un profil proche de celui des cellules B activées (profil dit « ABC », pour *activated B cell*). Un profil intermédiaire, dit de type 3, a été individualisé plus récemment [7]. La recherche de mutations somatiques dans la partie variable des gènes des immunoglobulines donne également des informations sur l'origine des cellules lymphomateuses par rapport au centre germinatif. Ces études ont été appliquées aux LCP. Ceux-ci se caractérisent par la présence de mutations somatiques dans les parties variables des immunoglobulines, mais également par une diversité intraclonale [8,9].

2. Anomalies des vaisseaux et marqueurs de l'angiogenèse

L'aspect anatomopathologique caractéristique des LCP comporte des lésions périvasculaires [10]. Une hyperplasie endothéliale est présente dans 21 % des cas de la série de D'Haene et semble être associée à un mauvais pronostic [11].

L'endogline (CD-105) est un marqueur de la néo-angiogenèse, peu ou pas exprimé dans l'endothélium normal et CD34 est un marqueur des cellules endothéliales. L'importance de la densité microvasculaire intratumorale mesurée d'après l'intensité de marquage par un anticorps anti-CD105 est un facteur de mauvais pronostic, alors que ce n'est pas le cas pour un anticorps anti-CD34 [12].

Selon Takeuchi et al. Il existe une corrélation entre l'expression du VEGF d'une part, l'hyperplasie des vaisseaux et l'absence de marqueurs de la barrière hématoencéphalique d'autre part [13]. En revanche, contrairement aux études précédemment citées, l'expression du VEGF serait dans cette étude un facteur de bon pronostic pour la survie. Ces discordances s'expliquent probablement par les différences entre les techniques d'évaluation de la néo-angiogenèse. Morphologiquement, l'infiltration périvasculaire par des cellules T, présente chez 24 % des patients, est un facteur de bon pronostic alors que la nécrose tumorale n'a pas de valeur prédictive [14].

3. Anomalies chromosomiques

Il a été identifié des anomalies récurrentes des chromosomes 12 (63 %), 18 (37 %) et 22 (37 %) [15]. Nakamura et al. ont décrit une perte d'hétérozygotie de la région q22-23 chromosome 6 dans 66 % des LCP, qui serait un facteur de mauvais pronostic [16]. C'est dans cette région que se situe un gène suppresseur de tumeur, PTPRK, impliqué dans l'adhésion cellulaire, qui pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie des LCP. Globalement, les anomalies cytogénétiques observées dans les LCP sont peu différentes de celles des lymphomes diffus à grandes cellules B systémiques [17, 18].

4. Rôle des molécules d'adhérence et chimiokines:

De par leur rôle majeur dans la diapédèse leucocytaire, les molécules d'adhérence cellulaire ont été incriminées dans la pathogénie des LCP. Ils expriment LFA-1 (CD11a, famille des intégrines), molécule non exprimée dans les lymphomes intravasculaires, où les cellules tumorales restent confinées dans les lumières

vasculaires. Plus récemment, il a été montré une expression de la chimiokine CXCL13 (B cell attracting chemokine-1, BCA-1) et de son récepteur CXCR5 par les LCP [19]. Le rôle exact de cette chimiokine reste mal compris car les deux molécules (chimiokine et récepteur) sont exprimées par les cellules tumorales elles-mêmes. De plus, cette expression n'est absolument pas spécifique des LCP, mais a été observée dans de nombreux lymphomes diffus à grandes cellules B systémiques, en particulier extraganglionnaires [20].

5. Rôle des agents pathogènes :

L'EBV est associé à presque 100 % des LCP des patients immunodéficients (infection par le VIH, transplantation d'organe) [21]. Ces derniers sont représentés également par des lymphomes diffus à grandes cellules B. Leur association à l'EBV explique en partie leurs caractéristiques morphologiques : vastes plages de nécrose, morphologie immunoblastique avec différenciation plasmocytaire. Les LCP des patients immunocompétents sont en revanche rarement associés à l'EBV [22]. D'autres virus de type herpès (HHV6, HHV8) ont été recherchés sans succès [23].

V. Diagnostic

1. Clinique

L'âge moyen de survenue de ces tumeurs varie de 55 ans à 65 ans, elles sont plus fréquentes chez les hommes et exceptionnelles avant 20 ans [24]. La localisation la plus évocatrice est celle de la région périventriculaire, des noyaux gris centraux ou du corps calleux, suivie des lobes frontaux et temporaux. L'atteinte de la fosse postérieure est plus rare. On trouve une atteinte oculaire, symptomatique ou non, souvent bilatérale dans 10 % à 20 % des cas des lymphomes cérébraux primitifs [25].

a) Expression neurologique

L'expression clinique du lymphome cérébral non hodgkinien varie suivant le ou les sièges lésionnels au sein du système nerveux central. Au niveau cérébral, les circonstances de découvertes cliniques sont celles d'une tumeur cérébrale avec des signes déficitaires focaux, des atteintes de fonctions supérieures, des signes d'hypertension intracrâniennes, des crises comitiales. En termes de fréquence on note, par ordre décroissant : une symptomatologie de souffrance cérébrale diffuse, souvent au premier plan (88 % des cas), des symptômes psychiatriques (de type dépression, changement de la personnalité, confusion mentale ou démence), les déficits focaux sont rencontrés dans 40 % à 50 % des cas (hémisyndromes, trouble du langage, ataxie, paralysies des paires crâniennes). Les crises comitiales sont présentes chez 10 % à 20 % des patients [26].

Les troubles des fonctions supérieures sont souvent révélateurs de lymphomes cérébraux primitifs. Les localisations frontales et, ou temporales, qui sont les localisations préférentielles de ce type de tumeur peuvent donner des tableaux psychiatriques : un syndrome frontal, un ralentissement psychomoteur, des

troubles de la mémoire. L'évaluation des fonctions cognitives par l'échelé Mini Mental Status (MMS), et la qualité de vie par les questionnaires de l'EORTC QLQ-C30 et QLQ- brain 20 permettent de faire une évaluation pronostique et le suivi d'une neurotoxicité éventuelle [27].

b) Expression oculaire

Le principal signe clinique qui oriente vers un LCP devant un processus expansif intracérébral est une atteinte oculaire (uvéite, hyalite) qui est associée à l'atteinte cérébrale dans 10 à 20 % des cas [28]. Elle est asymptomatique dans la moitié des cas, et n'est souvent découverte qu'à l'examen ophtalmologique réalisé à titre systématique. Celui-ci pour être complet doit comporter un fond d'oeil et un examen à la lampe à fente. L'atteinte oculaire siège préférentiellement au pôle postérieur de la rétine, au vitré et à la tête du nerf optique [29] (Figure 2). Dans 10 % des cas elle précède l'atteinte du SNC de plusieurs mois, voire de plusieurs années. La découverte d'un lymphome oculaire isolé annonce la survenue ultérieure d'un LCP dans près de 80 % des cas [30]. L'œil constitue également un siège de rechute des LCP dans 20 % des cas [31,32].

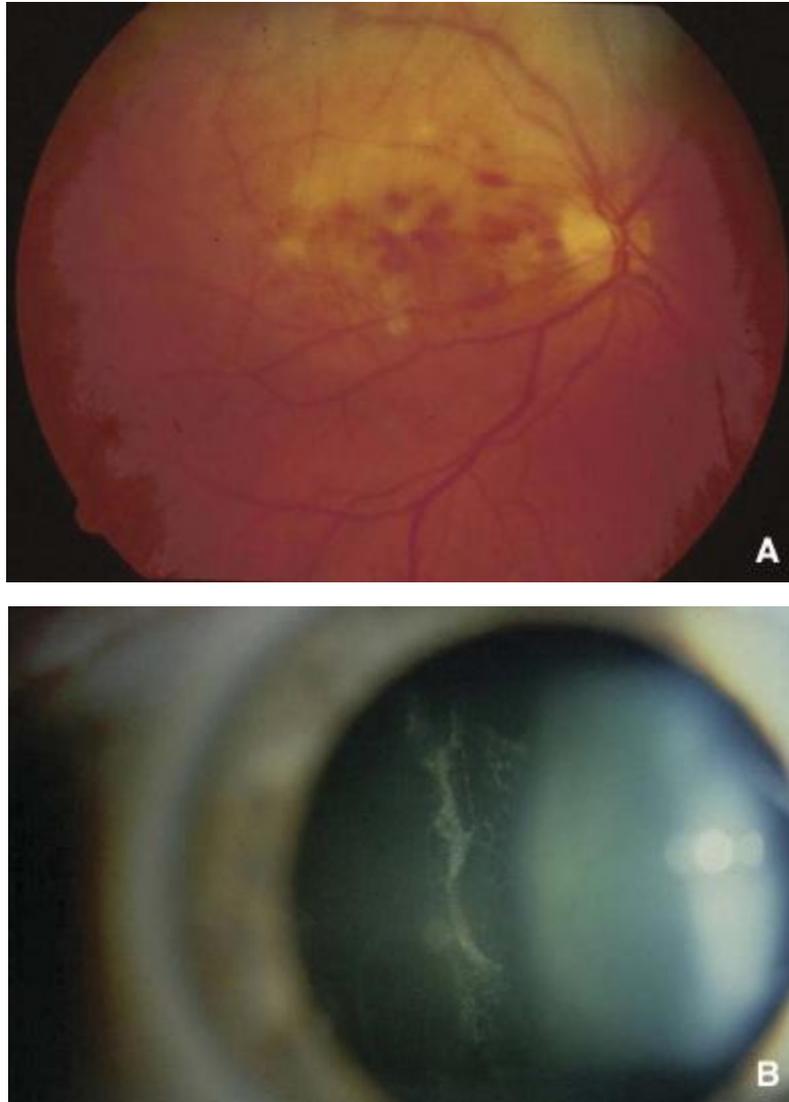


Figure 2 : A. Fond d'œil : infiltration lymphomateuse sousrétinienne.
B. Examen à la lampe à fente : uvéite lymphomateuse (courtoisie Dr Cassoux,
service du Pr Le Hoang) [91].

2. Examens complémentaires

Le bilan neurologique comporte des examens neurologiques (scanner et IRM cérébral, sans et avec injection de produit de contraste) ; un examen systématique du liquide céphalorachidien (sauf en cas d'hypertension intracrânienne majeure), un examen ophtalmologique (lampe à fente, fond d'œil).

a. Aspects neuroradiologiques :

Aspects typiques :

Les caractéristiques radiologiques des LCP au scanner et à l'IRM, bien que non spécifiques, permettent souvent d'évoquer le diagnostic à l'imagerie. Au scanner non injecté, il s'agit de lésions isodenses ou spontanément hyperdenses. À l'IRM sans injection, les lésions apparaissent classiquement sous l'aspect d'un isosignal en séquence T1 ; dans près de la moitié des cas, le lymphome apparaît sous la forme d'une lésion en iso- ou hypo signal en T1 et hyper signal en T2 [33]. Après injection, les lésions prennent classiquement le contraste de manière intense et homogène [34]. Chez l'immunocompétent, la prise de contraste est classiquement intense et homogène (en « boule de neige », « aspect cotonneux ») (Figure 3). À la différence de ce que l'on observe chez l'immunodéprimé, où les prises de contraste sont le plus souvent uniques (70 %). Les lésions siègent préférentiellement dans les régions profondes (noyaux gris centraux, corps calleux, substance blanche périventriculaire, infiltration sous épendymaire) et peuvent parfois revêtir l'aspect d'une ventriculite très évocatrice (Figure4). L'oedème péritumoral et l'effet de masse sont souvent modestes au regard de la taille des lésions. Ces lésions sont corticosensibles dans un peu moins de la moitié des cas, ce qui peut constituer un argument de présomption supplémentaire [35]. Cependant, le « test aux corticoïdes » doit être banni car il n'est pas spécifique et réduit la chance d'obtenir un diagnostic de certitude basé sur l'histologie.

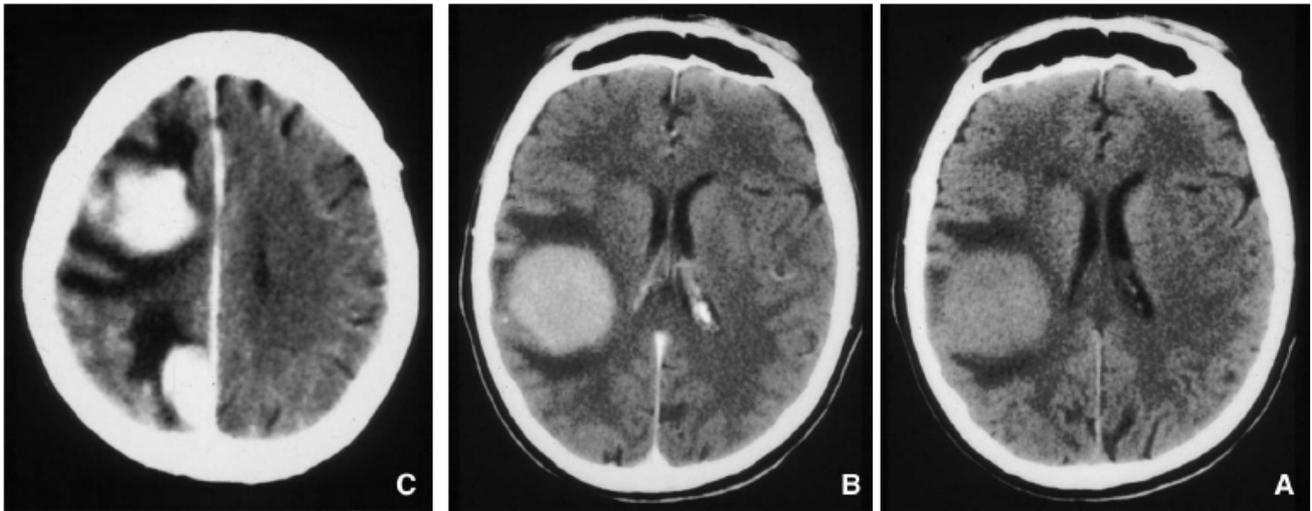


Figure 3 : Lymphome cérébral primitif : aspects typiques au scanner [91].

A. Scanner cérébral sans injection : lésion arrondie du carrefour droit spontanément hyperdense.

B. Scanner cérébral avec injection : la lésion prend le contraste de façon homogène et intense. L'œdème et l'effet de masse sont discrets par rapport à la taille de la lésion.

C. Scanner cérébral avec injection : lésions multiples frontale et pariétale droites prenant le contraste de façon intense et homogène (aspect en « boule de neige »).

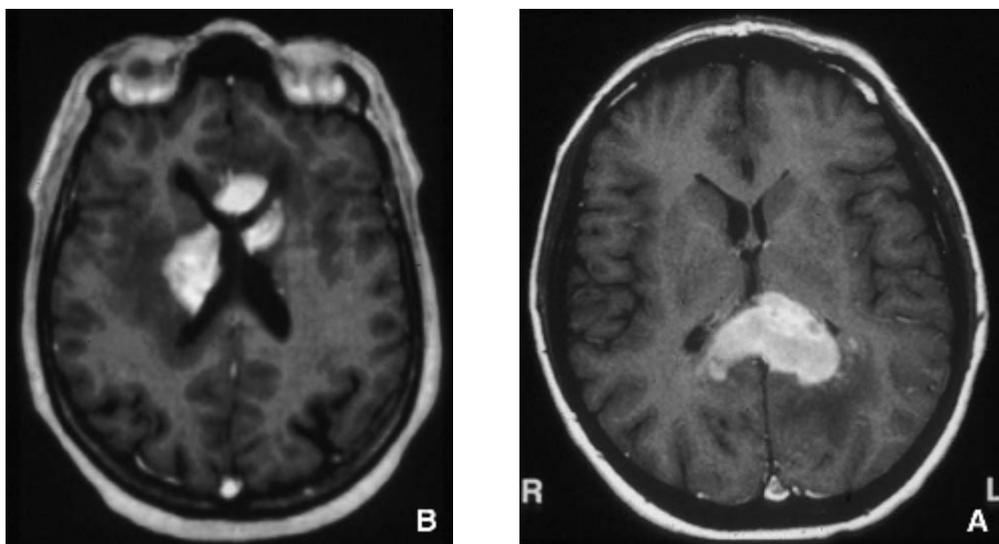


Figure 4 : Lymphome cérébral primitif : aspects typiques à l'IRM (avec injection de gadolinium) [91].

A. Lésion du splénium du corps calleux

B. Lésions péri ventriculaires

Aspects atypiques

Certains aspects plus inhabituels des LCP illustrent le polymorphisme radiologique de ces tumeurs. Les LCP peuvent mimer un méningiome quand ils sont superficiels et présentent une extension sur la dure-mère (Fig. 5). Ces formes « pseudoméningiomateuses » qui constituent un vrai piège diagnostique sont loin d'être rares et représentent 5-10 % des cas [36]. Les LCP peuvent aussi apparaître sous la forme d'une infiltration diffuse avec à l'IRM, une (ou plusieurs) plage(s) d'hypersignal en T2, sans effet de masse, ni prise de contraste (Fig. 6). Ces formes représenteraient 10 % des cas [35]. Le diagnostic constitue alors un vrai défi et les pathologies les plus fréquemment discutées sont les gliomatoses cérébrales, les pathologies inflammatoires du système nerveux, en particulier la sclérose en plaques et la neurosarcoïdose, les vasculites cérébrales, et les leucoencéphalopathies infectieuses (LEMP) ou postinfectieuses.



Figure 5 : Lymphome cérébral primitif à présentation « pseudoméningiomateuse » [91].

IRM avec gadolinium : lésion frontale droite intéressant les méninges.

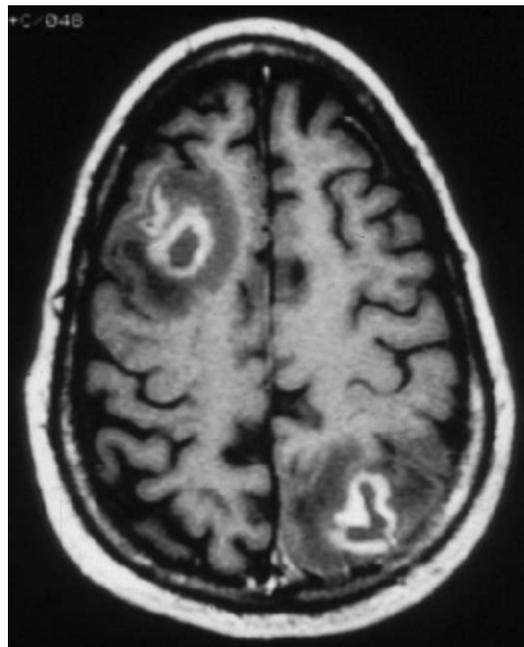


Figure 6 : Lymphome cérébral primitif de l'immunodéprimé [91].

IRM coupe axiale en séquence T1 avec injection de gadolinium : prises de contraste annulaires chez un patient VIH.

b. Examen ophtalmologique

L'examen ophtalmologique est systématique, car le lymphome oculaire peut être contemporain du lymphome cérébral primitif ou précéder l'atteinte cérébrale. L'examen oculaire doit être précis et complet : acuité visuelle, tension oculaire, examen des segments antérieurs et postérieurs, fluoro-angiographie rétinienne, écho oculaire(+ /-), vitrectomie, biopsie rétinienne, biopsie-aspiration directe de la lésion suspecte .En présence d'hyalite ou d'uvéite, une vitrectomie à la recherche de cellules lymphomateuses sera réalisée, positive dans 10 % à 20 % des cas (à noter la possible négativité de la vitrectomie en cas de corticothérapie préalable) [28].

Les lésions quasi pathognomoniques mais peu fréquentes du lymphome non hodgkinien sont des masses blanchâtres de formes rondes à ovales qui correspondent à des décollements solides de l'épithélium pigmentaire rétinien provoqués par l'accumulation de cellules tumorales [29]. Dans le cas des lésions oculaires initiales, le diagnostic définitif du lymphome intraoculaire non hodgkinien se fera par examen histologique ou cytologique.

c. l'étude du liquide céphalorachidien

Le liquide céphalorachidien (LCR) est anormal dans 80 % des cas, mais souvent aspécifique (hyperprotéinorachie, lymphocytose), et la malignité des cellules n'est authentifiée que dans un tiers des cas. Le diagnostic de certitude repose donc souvent sur la biopsie cérébrale. (La preuve histologique étant nécessaire pour poser le diagnostic). Le taux de positivité, à savoir la présence de cellules lymphomateuses dans le liquide cérébrospinal, est extrêmement variable d'une série à l'autre [37].

3. Bilan d'extension

a. Extension systémique et comorbidités

Il est recommandé de réaliser un bilan d'extension, à la recherche d'un lymphome systémique révélé par un envahissement du système nerveux central (SNC). Une atteinte médullaire ou testiculaire n'est pas exceptionnelle [38]. Outre l'examen TDM thoraco-abdomino-pelvien et la biopsie ostéoméduleuse, le groupe collaborateur international des LCP recommande la réalisation chez les hommes âgés d'une échographie testiculaire [39]. Par des techniques très sensibles de polymérase chain reaction (PCR), il a pu être mis en évidence dans certains cas un clone lymphoïde circulant, ce qui permet de discuter une origine extracérébrale des LCP [40]. L'évaluation initiale doit comprendre une sérologie VIH, un dosage des lactico-déshydrogénases (LDH) et une évaluation des fonctions cardiaque, hépatique et rénale.

b. Tomographie par émission de positons (TEP)

Sa place dans l'évaluation des LCP au diagnostic ou après la mise en oeuvre du traitement n'est pas encore bien définie. Lors du diagnostic, elle peut détecter une atteinte systémique avec une sensibilité supérieure à celle de la TDM thoracoabdomino-pelvienne et de la biopsie médullaire [41,42]. Dans une série de 41 patients atteints d'un LCP, Mohile et al. ont mis en évidence dans 15 % des cas une localisation systémique (11 % un lymphome et 4 % un second cancer) [41]. Un autre intérêt du TEP-scan est d'évaluer la réponse au traitement, dans une situation où l'interprétation de l'IRM peut être difficile. Palmedo et al. ont réalisé des TEP chez 15 patients atteints de LCP, avec IRM simultanée dans 13 cas : sept au diagnostic, cinq après le traitement et trois pour suspicion de rechute. Lors du diagnostic, la TEP était positive dans six cas sur sept. L'examen négatif correspondait à une lésion

de 4 mm en IRM, située sur le trajet de biopsie. Parmi les cinq patients qui ont bénéficié d'une TEP après traitement, trois gardaient une prise de contraste en IRM mais non sur la TEP et l'évolution clinique s'est révélée favorable avec une disparition progressive des prises de contraste sur l'IRM [43]. L'utilisation de la TEP semble particulièrement séduisante dans les LCP dont l'évaluation de la réponse est difficile. Une étude prospective est nécessaire pour mieux définir ses indications et sa place dans les décisions thérapeutiques.

VI. FACTEURS PRONOSTIQUES :

L'index pronostique international (IPI) permet de stratifier à l'aide de cinq variables (âge, stade, LDH, nombre de localisations extra ganglionnaires, PS) les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B systémique en groupes pronostiques différents. L'IPI ajusté à l'âge ne comporte que trois variables (stade, LDH, PS). Il n'est pas pertinent pour les LCP, car sa valeur pronostique est faible. Des scores pronostiques spécifiques ont été développés, prenant en compte à la fois des éléments communs aux lymphomes systémiques (âge, LDH, PS, symptômes B) et des éléments spécifiques de la tumeur cérébrale (site de l'atteinte, protéinorachie, atteinte méningée, nombre de lésions) ou de ses conséquences (comitialité, durée des symptômes). Le sous-type histologique ne semble pas influencer la survie globale [44]. Deux études rétrospectives récentes ont conduit leurs auteurs à proposer des scores pronostiques [45, 46]. Celui de l'IELSG s'appuie sur cinq variables (âge, PS, LDH, localisation profonde de la tumeur, protéinorachie) et celui du MSKCC sur deux (âge et indice de Karnofsky). Trois classes pronostiques sont ainsi définies. Selon le système de l'IELSG, la de survie globale à 2 ans est de 80 %, pour 0-1 facteur de mauvais pronostic, 48 % pour 2-3 facteurs, 15 % pour 4-5

facteurs. Toutefois, le score de l'IELSG se révèle invalide dans la série du MSKCC et vice-versa [47]. Leur application à la série du Centre Léon-Bérard montre que certains facteurs, comme l'âge et la localisation de la tumeur, sont reliés à la toxicité du traitement et au risque de décès d'origine toxique, alors que le taux de LDH et l'atteinte méningée sont spécifiques de la pathologie et influencent la survie globale [48]. Ces scores pronostiques peuvent faciliter la comparaison des séries cliniques, en revanche, contrairement aux lymphomes agressifs systémiques, ils sont de peu de secours pour guider la thérapeutique initiale. Des facteurs pronostiques anatomobiologiques sont à l'étude.

VII. TRAITEMENT :

Comme pour les lymphomes systémiques, le traitement repose sur la radiothérapie et la chimiothérapie. Cependant les LCP posent des problèmes spécifiques en raison de la barrière hématoencéphalique (BHE) qui constitue un obstacle à la diffusion des chimiothérapies et la faible tolérance du tissu cérébral à la radiothérapie et a fortiori aux traitements combinés. Des avancées significatives ont été réalisées dans le traitement des LCP dans la dernière décennie. C'est l'analyse conjointe des différentes études prospectives et rétrospectives qui permet de dessiner les orientations thérapeutiques actuelles.

1. Chirurgie

Des observations de patients longs survivants (plusieurs années) ont été rapportées dans la littérature après une simple exérèse chirurgicale [49]. Mais ces cas demeurent exceptionnels. La chirurgie d'exérèse ne fait plus partie de l'arsenal thérapeutique des LCP. En effet, en raison du caractère très infiltrant et multifocal du LCP, la chirurgie n'augmente pas de manière significative la durée de vie des patients. La médiane de survie ne dépasse pas 3 mois après chirurgie seule [50].

2. Corticothérapie

Les corticoïdes possèdent une activité cytolytique propre sur les cellules lymphomateuses et font partie intégrante de la chimiothérapie des LCP. Ils entraînent une réponse tumorale objective dans environ un tiers des cas dont 10 % de réponse Complète [51]. Le délai de réponse peut être très court et varie généralement de quelques heures à quelques jours (Figure 7). En cas de réponse, la symptomatologie clinique s'améliore souvent de manière spectaculaire. À la phase diagnostique, l'administration de corticoïdes doit donc être évitée dans la limite du possible, car elle peut faire disparaître la cible à biopsier et/ou rendre l'examen anatomopathologique ininterprétable. La réponse ne persiste pas habituellement au-delà de quelques semaines. Toutefois, des rémissions prolongées de plusieurs mois voire années ont toutefois été décrites [51].

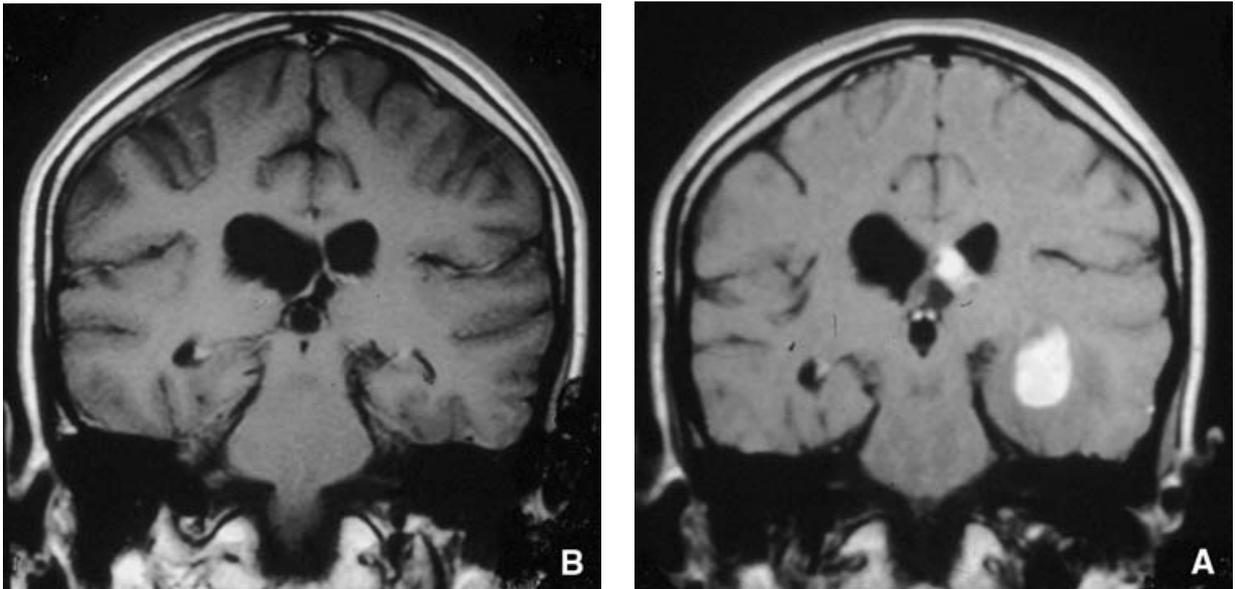


Figure 7 : Réponse spectaculaire après une prise unique de corticoïde oral à faible dose [92].

A. Imagerie par résonance magnétique (IRM) T1 avec gadolinium, coupe coronale : lymphome cérébral primitif multifocal.

B. IRM T1 avec gadolinium, coupe coronale : Réponse complète après la prise d'un seul comprimé de 20 mg de prednisone.

3. Radiothérapie seule :

La radiothérapie est un traitement de référence des LCP. L'irradiation inclut l'encéphale in toto. En l'absence d'étude comparative contrôlée, les doses optimales à délivrer restent à déterminer. Quand la radiothérapie est exclusive, la majorité des Auteurs délivrent une dose totale comprise entre 40 à 50 Gy avec un fractionnement classique (dose par fraction quotidienne de 1,8 à 2 Gy) [52]. Certains auteurs recommandent de réaliser un complément sur le lit tumoral afin d'atteindre une dose Supérieure à 50 Gy en cas de lésion unique [53]. La seule étude prospective de valeur est celle du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ; la radiothérapie délivrait une dose de 40 Gy sur l'encéphale in toto avec un complément de 20 Gy sur le lit tumoral. Malgré un taux de réponse objective d'environ 80 % (60 % de réponses complètes), la rémission a été peu durable et la médiane de survie ne dépassait pas 12 mois. Le contrôle local était clairement insuffisant, puisque plus de huit tumeurs sur dix rechutaient dans le site tumoral initial qui avait pourtant reçu la dose maximale de 60 Gy [54]. Les autres études de la littérature sont basées pour la plupart sur des données rétrospectives avec des protocoles d'irradiation variés ; les médianes de survie varient entre 8 et 21 mois (Tableau 1) [53, 54]. Le taux de survivants à 5 ans se situe entre 5 % et 15 % [53]. Une irradiation spinale complémentaire n'est pas recommandée car son efficacité n'est pas démontrée en termes de contrôle local ou de survie [53] ; en revanche, elle compromet la tolérance d'une chimiothérapie ultérieure.

Tableau 1 : Résultats de la radiothérapie externe [92].

Série	Année	Étude	n	Protocole (dose)	MS (mois)	Survie
Nelson [5]	1992	P	47	40 Gy + 20 Gy f	11,6	2 ans : 28 %
DeAngelis [6]	1992	P	16	40 Gy + 14 Gy f	21,7	-
Fine [10]	1993	M	450	varié	16,6	-
Blay [26]	1995	R	64	varié	8	3 ans : 19 %
Reni [3]	1997	M	312	varié	16	-
Mead [45]	1998	P	15	40 Gy + 14 Gy f	-	3 ans : 37 %

MS : médiane de survie ; P : prospective ; R : rétrospective ; M : méta-analyse ; f : complément sur le lit tumoral.

4. CHIMIO RADIOTHERAPIE :

Les résultats décevants de la radiothérapie exclusive ont amené certaines équipes à proposer des traitements combinant chimiothérapie et radiothérapie dès la phase initiale. Cependant, les premières études combinées furent décevantes expliquant que la chimiothérapie ait longtemps occupé une place de second plan dans le traitement des LCP. En réalité, la plupart des chimiothérapies utilisées comportaient des drogues, comme l'adriamycine ou le cyclophosphamide, connues pour leur activité antilymphomateuse mais pénétrant difficilement la BHE. Si celle-ci apparaît clairement rompue au niveau de la prise de contraste tumorale à l'imagerie, elle demeure intacte dans les régions adjacentes et à distance également infiltrées par des cellules lymphomateuses. Ainsi, les protocoles de type cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (CHOP) combinés à la radiothérapie n'apparaissent pas supérieurs à la radiothérapie exclusive (Tableau 2) [52,54,55]. Le mérite revient à l'équipe du Memorial de New York (MSKCC) d'avoir montré de manière convaincante l'intérêt de privilégier des agents capables d'atteindre des concentrations thérapeutiques dans le tissu cérébral et les méninges [56]. De nombreuses études ont depuis confirmé l'intérêt d'une telle stratégie. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des protocoles utilisant une polychimiothérapie à base de méthotrexate (MTX) intraveineux à forte dose ($> 1 \text{ g/m}^2$). Celle-ci était administrée avant la radiothérapie afin de réduire le risque de neurotoxicité retardée. La médiane de survie obtenue par la plupart de ces protocoles varie de 2 à 4 ans (Tableau 3) [57, 58, 59, 60, 61,62]. Dans les études qui ont le plus long recul, le taux de survivants à 5 ans est voisin de 20-30 %. L'association PCV (procarbazine, CCNU, vincristine) développée dans les gliomes malins a été proposée comme traitement adjuvant après radiothérapie et hydroxyurée avec des résultats

encourageants. Cependant, l'évaluation de l'activité spécifique du PCV est difficile à apprécier car la chimiothérapie est administrée après la radiothérapie [63]. Dans une stratégie de traitement combiné chimioradiothérapie, le protocole de radiothérapie optimal à utiliser après la chimiothérapie n'est pas non plus connu. La plupart des auteurs s'accordent pour délivrer une dose de 40 Gy en fractionnement classique de 1,8 Gy/fraction. L'intérêt d'un surdosage sur les zones prenant le contraste, outre sa difficulté compte tenu des contours souvent variables et du caractère parfois multiple des lésions, n'est pas démontré.

Tableau 2 : Résultats de la chimioradiothérapie sans utilisation de méthotrexate (MTX) à forte dose [91].

Série	Année	n	CT	RT (Dose)	R/CT (%)	MS (mois)	Survie
Chamberlain ⁷¹	1992	16	HU pendant RT PCB, CCNU, VCR après RT	55-62 Gy	-	41	-
Lachance ⁷⁰	1992	6	CHOP avant RT	45 Gy + 10 Gy f	83	8,5	2 ans : 16 %
O'Neill ⁶⁸	1995	46	CHOP avant RT, Ara-C après RT	50 Gy	63	11	2 ans : 27 %
Schultz ⁶⁹	1996	52	CHOD avant RT	41 Gy + 18 Gy f	67	16	2 ans : 42 %
Mead ⁶⁷	1998	38	CHOP après RT	40 Gy + 14 Gy f	-	-	3 ans : 28 %

RT : radiothérapie ; t : encéphale in toto ; f : focal sur le lit tumoral ; CT : chimiothérapie ; R/CT : réponse objective à la chimiothérapie pré-RT ; MS : médiane de survie. HU : hydroxyurée ; PCB : procarbazine ; VCR : vincristine ; Ara-C : cytarabine.

Tableau 3 : Résultats de la chimiothérapie à base de méthotrexate (MTX) haute dose combinée à une radiothérapie [93].

Auteurs	Nb de patients	Âge médian (extrêmes)	Suivi médian (mois)	Chimiothérapie	Dose IT MTX (G/m ²)	RC/RP > CT (%)	Radiothérapie	RC > RT (%)	Décès d'origine toxique (%)	LE (%)	Médiane SSP (mois)	Médiane de survie (mois)	Taux de survie (%/années)			
													2	3	5	
Desablens 2000 ^a	152	61 (16-75)	740	MTX, BCNU, VP16	3	NM	45/-	40 Gy	65	8,5	6,7	-	36	-	49	36
Gavrilovic 2006	57	65 (22-89)	115	MTX, PCB, VCR + AraC > RT	3,5	M	46/33	45 Gy	87	-	30	129	51	65	-	50
O'Brien 2000	46	58 (25-76)	36	MTX	1	M/A si LCR+	-	45 Gy + 5,4 Gy	82	2	13	17	33	62	-	-
Bessel 2002	57	59 (21-69)	59	END, Adria, VCR, Dexamethasone, BCNU, AraC, MTX	1,5	Non	63/11	45 Gy (30 pts) 45 Gy + 10 Gy (14 pts) 30,6 Gy (16 pts en RC)	72	9	12	-	40	62	55	36
De Angelis 2002	102	56,5 (NM)	55,9	MTX, PCB, VCR + AraC x2 > RT	2,5	M	58/36	45 Gy (63 pts) 36 Gy hyperF (16 pts)	-	0	15	24	36,9	64	52	32
Poortmans 2003	52	51 (21-65)	27	MTX, BCNU, VP16	3	M/A	33/40	40 Gy	86	9,6	-	-	46	69	58	-
Omuro 2005	17	53 (26-71)	53	MTX, TTP, PCB	1	M	41/41	41 Gy + 5,6 Gy	76,5	0	29,4	18	32	53	-	-
Ferret 2006	41	57 (18-70)	49	MTX, AraC, idarubicine, TTP	3,5	Non	44/32	30 Gy à 45 Gy	56	10	-	13	15	43	-	41
Blay 2003 Ghesquières 2008	100	63 (20-82)	83	MTX, adria, END, VCR, AraC MTX, END, VP16 > 70 ans	3-1,5	M/A	32/33	20 Gy in toto + surimpression 30 Gy	62	17	32	20	33	-	-	34
Klewe 2008	72	62 (16-87)	59	MTX, BCNU, PCB, AraC, ifosfamide	1,5	M	-	RT 14 pts	35	1	15	9	41	-	-	-

MTX : méthotrexate ; PCB : procarbazine ; VCR : vincristine ; END : cyclophosphamide ; Adria : doxorubicine ; AraC : cytarabine ; BCNU : carmustine ; TTP : thiotépa ; VP16 : étoposide ; hyperF : hyperfractionné ; IT : intrathécal (M : MTX, A : AraC) ; NM : non mentionné ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; RT : radiothérapie ; SSP : survie sans progression ; LE : leucoencéphalopathie ; > : après la ; CT : chimiothérapie.

^a Publié sous forme d'abstract : Desablens et al. Ann. Oncol. 1999;10:14 (suppl 3, abstr).

5. CHIMIOThERAPIE SEULE

Si le traitement combiné chimiothérapie-radiothérapie a permis au moins de doubler la survie des patients atteints de LCP ainsi que le nombre de longs survivants par rapport à la radiothérapie exclusive, il expose au risque de survenue d'une leucoencéphalopathie retardée. Celle-ci peut s'exprimer dès les premiers mois qui suivent la fin du traitement et se présente sous la forme d'une démence sous-corticale sévère qui altère considérablement la qualité de vie des patients par ailleurs en rémission et compromet leur pronostic vital. L'incidence rapportée de toxicité neurologique se situe entre 0 et 14 %. L'importance des séquelles neurologiques induites par le traitement combiné a conduit de nombreuses équipes à renoncer à la radiothérapie en cas de rémission complète après chimiothérapie incluant le méthotrexate à fortes doses. La validité de cette attitude, en termes de survie globale, est étayée entre autres par une étude rétrospective multicentrique italienne de 370 cas de LCP [64]. L'absence d'irradiation paraît cependant associée à des rechutes plus précoces qu'avec le traitement combiné. Le dilemme face à la suppression de la radiothérapie est bien illustré par l'étude du MSKCC chez des sujets de plus de 60 ans, même si les effectifs des sous-groupes sont faibles [65] : la médiane de survie était sensiblement la même, qu'ils aient été irradiés d'emblée après la chimiothérapie d'induction ou seulement en cas de rechute (33 et 32 mois). C'est la cause du décès qui diffère : plutôt la leucoencéphalopathie chez les premiers (83 % de toxicité neurologique), plutôt la rechute du lymphome chez les seconds (5 % de toxicité neurologique). La comparaison objective de la toxicité d'une irradiation immédiate ou retardée reste difficile. L'interprétation des données doit tenir compte de la durée de suivi : or, la date à laquelle les événements neurologiques ont été censurés n'est pas toujours bien précisée.

Enfin, une étude récente menée par Thiel et al [66], de phase III, et de non infériorité comparant une chimiothérapie à base de MTX haute dose suivie ou non d'une radiothérapie de consolidation n'a montré aucune différence significative en survie globale. Par contre, elle a montré une nette augmentation du risque de la neurotoxicité retardée chez les patients traités par radiothérapie de consolidation, malgré un gain en survie sans progression.

6. Chimiothérapie intrathécale

L'utilité de la chimiothérapie intrathécale est controversée. D'après trois études rétrospectives, elle n'apporte aucun bénéfice de survie lorsque les patients reçoivent du méthotrexate à haute dose par voie parentérale [62,67]. Certaines équipes réservent les injections intrathécales aux patients de moins de 60 ans et à ceux qui présentent une atteinte méningée au diagnostic, soit environ 15 % des cas, en sachant que la cytologie seule sous-estime l'envahissement du LCR.

7. La particularité du sujet âgé >60 ans

En raison du risque de neurotoxicité important avec le traitement combiné, la plupart des équipes ne recommandent plus de radiothérapie aux patients âgés (> 60 ans) en première ligne de traitement et se limitent à une chimiothérapie seule à base de MTX à forte dose. Des résultats en termes de survie supérieurs à la radiothérapie seule, dans l'ensemble comparables à ceux du traitement combiné ont été rapportés mais avec une indiscutable meilleure préservation des fonctions cognitives et une meilleure qualité de vie (tableau 4) [68].

Tableau 4 : traitement des sujets âgés > 60 ans, et démence radio et /ou chimio – induite 92]:

Série	n	Étude	Âge (ans)	KPS médian	Protocole	MS (mois)	Démence
Radiothérapie seule							
Nelson [5] 1992	17	Phase II	> 60	n.p.	RT (40 Gy + 20 Gy f)	7,6	n.p.
Radiothérapie + chimiothérapie							
Schultz [52] 1996	34	Phase II	> 60	n.p.	CHOD RT (41 Gy + 18 Gy f)	10,7	n.p.
O'Neill [48] 1999	26	Phase II	> 60	n.p.	CHOP RT (50 Gy), Ara-C	9	n.p.
	10		> 70			6	
Desablens [34] 1999	76	Prospective	> 60	n.p.	MTX i.v. 3 g/m ² Teniposide, BCNU RT (40 Gy)	18	48 %
Bessell [23] 2001	14	Prospective	> 60 > 70 exclus	n.p.	MTX i.v. 1,5 g/m ² CHOD, BCNU, AraC RT (45 Gy+10 Gy boost)	23	62 %
DeAngelis [32] 2002	41	Prospective	> 60	n.p.	MTX i.v. 2,5 g/m ² PCB, VCR RT (36 Gy-45 Gy)	21	19 %
Abrey [20] 2000	12	Rétrospective	67	70	MTX i.v. (3,5 g/m ²) PCB, VCR + RT (45 Gy)	32	83 %
Chimiothérapie seule							
Freilich [35] 1996	13	Rétrospective	74	50	MTX i.v. (1-3 g/m ²) PCB +/- VCR, TTP, Ara-C	30,5	0 %
Ng [53] 2000	10	Rétrospective	72	n.p.	MTX i.v. (8 g/m ²)	36	0 %
Abrey [20] 2000	22	Rétrospective	70	55	MTX i.v. (3,5 g/m ²) PCB, VCR	33	5 %
McAllister [44] 2000	38	Prospective	> 60	n.p.	MTX i.a. (2,5 g/m ²) Cyclophosphamide Étoposide	16,3	0 %
Pels [49] 2003	35	Prospective	> 60	n.p.	MTX i.v. (5 g/m ²) VCR, Ifo, CTX, Ara-C	34	6 %
Hoang-Xuan [41] 2003	50	Phase II	> 60 median : 72	50	MTX i.v. (1 g/m ²) PCB, CCNU MTX - Ara-C i.t.	14,3	8 %
Omuro [54] 2006	23	Rétrospective	> 60	-	MTX (3 g/m ²) témozolomide	35	-

KPS : Karnofsky performance status ; RT : radiothérapie ; MTX : méthotrexate ; PCB : procarbazine ; Ara-C : cytarabine ; VCR : vincristine ; TTP : thiotépa ; i.v. : intraveineux ; i.a. : intra-artériel ; i.t. : intrathécal ; n.p. : non précisé ; CHOP : cyclophosphamide-vincristine-doxorubicine-prednisone.

/III. Traitement des rechutes :

En cas de rechute, le pronostic est sombre et le traitement n'est pas codifié. Différents protocoles, comportant des agents capables de franchir la barrière hématoencéphalique (cytarabine, étoposide, sels de platine, ifosfamide, procarbazine) sont utilisés, en tenant compte du traitement de première ligne [69]. Cette stratégie peut permettre, chez les sujets jeunes, d'obtenir de nouvelles réponses et une survie prolongée. Chez des sujets sélectionnés, initialement répondeurs au méthotrexate, la reprise de cet agent à fortes doses a pu permettre d'obtenir une durée médiane de survie sans progression de 26 mois et de survie après la rechute de 62 mois [70]. Ceci a été confirmé par une étude rétrospective présentée à l'ASCO 2011, évaluant la place de MTX dans le traitement des LCP en rechute après une réponse initiale au MTX hautes doses. Il est probable que la durée de la première rémission complète influe sur la probabilité de réponse à un second traitement par méthotrexate. Chez les patients non irradiés antérieurement, la radiothérapie encéphalique permet d'obtenir une médiane de survie de 11 à 19 mois [71]. De nouveaux agents ont été utilisés en rechute. Le témozolomide seul ne permet d'obtenir que des rémissions courtes [72]. L'association au rituximab augmente le taux de réponse, mais la médiane de survie sans progression reste brève [73]. Une étude phase II présentée à l'ASCO 2011 concernant l'association du témozolomide et rituximab dans le traitement des LCP en rechute, et qui a montré une efficacité modeste avec de courtes durées de réponse et un profil de tolérance acceptable. Cette combinaison reste une option dans le traitement des LCP en rechute chez les patients dont la radiothérapie cérébrale et la reprise du MTX est récusée. Le topotécane a permis d'obtenir de 20 % à 25 % de réponses complètes, mais leur durée médiane n'excède pas 2 mois [74]. Une étude de phase I a montré

l'intérêt du rituximab par voie intrathécale. La dose maximale tolérée est de 25 mg par injection. Des réponses cytologiques sont observées dans le LCR [75]. La radioimmunothérapie par le ⁹⁰yttrium-ibritumomab a apporté deux réponses partielles sur six patients [76]. Ces études montrent surtout l'intérêt des anticorps monoclonaux dans les LCP. En première ligne, le taux de réponse à l'association de rituximab intraveineux et d'une chimiothérapie d'induction incluant le méthotrexate, la procarbazine et la vincristine est très prometteur [77]. Le développement de traitements de rattrapage efficaces est un enjeu majeur dans le LCP, car ils peuvent améliorer la survie globale [78].

IX. Toxicité :

Les polychimiothérapies sont grevées d'une toxicité propre, la mortalité d'origine toxique pouvant dépasser 10 %. La toxicité neurologique de l'irradiation encéphalique dépend du volume d'irradiation et de la dose. L'association d'une chimiothérapie à base de méthotrexate et d'une radiothérapie comporte un risque élevé de toxicité neurologique à plus ou moins long terme. Dans la série rétrospective de 185 patients suivis pendant au moins 5 ans au MSKCC, l'incidence cumulée de leucoencéphalopathie était de 24 % à 5 ans [79]. Dans les séries de traitement combiné de chimiothérapie et radiothérapie, l'incidence rapportée varie de 7 % à 32 %. C'est une complication retardée, dont les premiers symptômes apparaissent plusieurs mois ou années après la fin du traitement. La présentation clinique est celle d'une démence sous-corticale rapidement progressive, avec des troubles de la mémoire et des fonctions supérieures, un déficit de l'attention, des troubles de la motricité, des praxies et de la marche, un syndrome extrapyramidal, une incontinence... L'IRM montre une atteinte de la substance blanche et une

atrophie cortico-sous-corticale[80] (figure 8) . Le principal facteur favorisant de la leucoencéphalopathie est l'âge : après chimiothérapie et radiothérapie, elle touche de 40 % à 80 % des sujets de plus de 60 ans, contre 5 % à 20 % avant cet âge [81]. La toxicité du traitement n'est pas toujours aisée à distinguer des symptômes en rapport avec le lymphome : la majorité des patients se présentent d'emblée avec des troubles neurologiques, qui ne s'améliorent que dans un peu plus de la moitié des cas après réponse complète à la chimiothérapie seule [82]. Une rechute diffuse avec infiltration de la substance blanche peut mimer cliniquement et radiologiquement un niveau de leucoencéphalopathie [83]. Une évaluation neurocognitive approfondie est indispensable à intervalles réguliers au cours de l'évolution. La qualité de la réponse au traitement influe sur l'incidence des séquelles neurologiques : les patients en réponse partielle ou sans réponse après chimiothérapie pour qui une rémission complète est obtenue après radiothérapie ont davantage de séquelles que les patients qui étaient déjà en rémission complète à l'issue de la chimiothérapie. Une étude du RTOG a ainsi montré que dans le sous-groupe des patients en réponse complète à l'issue de la chimiothérapie, l'incidence de la toxicité neurologique après traitement combiné était de 3,7 % seulement, contre 15 % pour l'ensemble de la population d'étude, traitée selon les mêmes modalités [84,85].

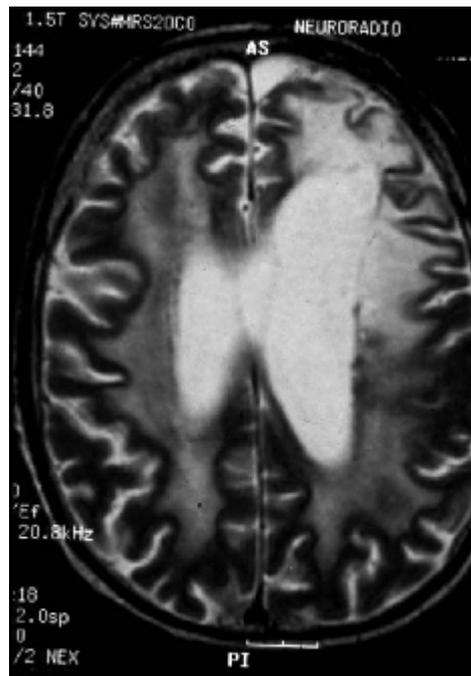


Figure 8 : Leuco encéphalopathie secondaire survenue 2 ans après un traitement d'un lymphome cérébral primitif associant une chimiothérapie à base de méthotrexate à forte dose puis radiothérapie encéphalique : IRM coupe axiale en séquence T2 [91].

X. particularité chez le sujet immunodéprimé

Les LCP des patients sida surviennent classiquement à une phase tardive de la maladie. La radiothérapie demeure le traitement de choix de ces LCP ; la chimiothérapie risquant de majorer l'immunodépression. La médiane de survie est voisine de 3-5 mois ; la majorité des patients décèdent d'une infection opportuniste [86]. Des survies prolongées ont néanmoins été rapportées chez des patients traités par un traitement combiné radiochimiothérapie [87] ou par chimiothérapie seule [88]. La chimiothérapie peut être proposée chez des patients sélectionnés dont l'état général et immunitaire est encore satisfaisant ($CD4 > 200/mm^3$) [89].

DEUXIEME PARTIE

ETUDE PRATIQUE

I. Objectif de l'étude :

Le but de cette étude est d'analyser les cas de lymphomes cérébraux primitifs (LCP) diagnostiqués dans le canton de Genève en Suisse), afin de relever les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, les différentes modalités thérapeutiques retenues, ainsi que le profil évolutif de cette pathologie.

II. Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur les dossiers des patients présentant des LCP dans le canton de Genève, Suisse. Les patients ont été identifiés en utilisant la base de donnée du Registre Genevois des Tumeurs.

La période d'étude s'étend sur 15 ans entre 1996 et 2011. Nous avons inclus tous les patients ayant des LCP avec une preuve histologique. La présence de lymphome systémique était un critère d'exclusion. Pour le recueil des données, nous avons utilisé le dossier médical informatisé du malade, pour remplir une fiche d'exploitation qui vise à préciser les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et thérapeutiques de chaque malade admis pour LCP. Au vu de la rareté de cette pathologie et de la complexité de son traitement, tous les patients ont été admis et traité au service d'oncologie médicale aux (Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG).

Cette étude rétrospective a obtenu l'approbation du comité d'éthique du Registre Genevois des Tumeurs.

1. Données épidémiologiques et cliniques :

Ces données concernent

- l'âge
- le sexe
- Le délai d'admission
- Fonctions supérieures : troubles de langage, troubles mnésiques, troubles du comportement, ralentissement psychomoteur
- L'état neurologique : trouble de conscience, Glasgow coma score (GCS), convulsion, déficit sensitivomoteur
- Troubles oculaires.
- Le syndrome d'hypertension intracrânienne (HIC)

2. Données paracliniques

1 Données radiologiques

- Elles concernent :
 - La tomodensitométrie cérébrale (TDM).
 - L'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM).
 - Bilan d'extension : TDM thoraco-abdomino-pelvienne

2 Données histologiques:

Elles concernent :

- La biopsie chirurgicale.
- La biopsie stéréotaxique.
- La chirurgie d'exérèse.
- L'infiltration du liquide céphalo-rachidien (LCR).
- Le statut EBV.

3 Données biologiques :

Elles concernent :

- Les sérologies : VIH
- Analyse du LCR
- Le taux de LDH
- L'hémogramme
- Fonction rénale et hépatique

3. Données thérapeutiques

- Chirurgie.
- Corticothérapie.
- Chimiothérapie.
- Radiothérapie.

4. Données évolutives

Elles concernent :

- La réponse thérapeutique
- Les toxicités.
- La récurrence.
- La survie sans progression (SSP).
- La survie globale (SG).

RESULTATS

I. Epidémiologie

1. Fréquence :

Vingt et un patients présentant un LCP ont été identifiés dans la base de données du Registre Genevois des Tumeurs sur une période d'étude de 15 ans s'étalant entre janvier 1996 et septembre 2011 ; soit 1,5 % de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens répertoriés sur la période d'étude. L'incidence dans le canton de Genève est donc d'environ 1/307'000 (en tenant compte d'une population moyenne de 430'000 personnes (moyenne de la population annuelle entre 1996 et 2011)).

2. Caractéristiques cliniques

La moyenne d'âge des malades est de 64,7 ans [31 - 80 ans]. La majorité des patients est âgée, puisque plus de 65 % est âgée de plus de 60 ans au moment du diagnostic.

Dans notre série 58% des cas sont de sexe masculin, alors que les femmes représentent 42%. Le sexe Ratio 12H/9F

Tableau 5 : Caractéristiques épidémiologiques et présentation clinique

<u>Caractéristiques épidémiologiques et cliniques</u>	<u>Valeur</u>
Nombre de patients	21
Sexe (Homme : Femmes)	12 :9 (58% :42 %)
Age au moment du diagnostic :	64,7 ans [31 - 80 ans]
Nb de patients âgés >60 ans	14 (65%)
Délai entre premiers symptômes et diagnostic :	
Durée médiane (range)	24 semaines [1-48]
< 4 semaines	18 (85.7%)
Symptomatologie clinique :	
- Atteinte des fonctions supérieures	(66%)
- troubles mnésiques	9 (42,5%)
- troubles du langage	5 (23,8%)
- troubles du comportement	2 (9,5%)
Signes focaux (hémiparésie, dysarthrie,)	13 (61,9%)
Crise épileptique	2 (9.5%)

II. ASPECTS CLINIQUES :

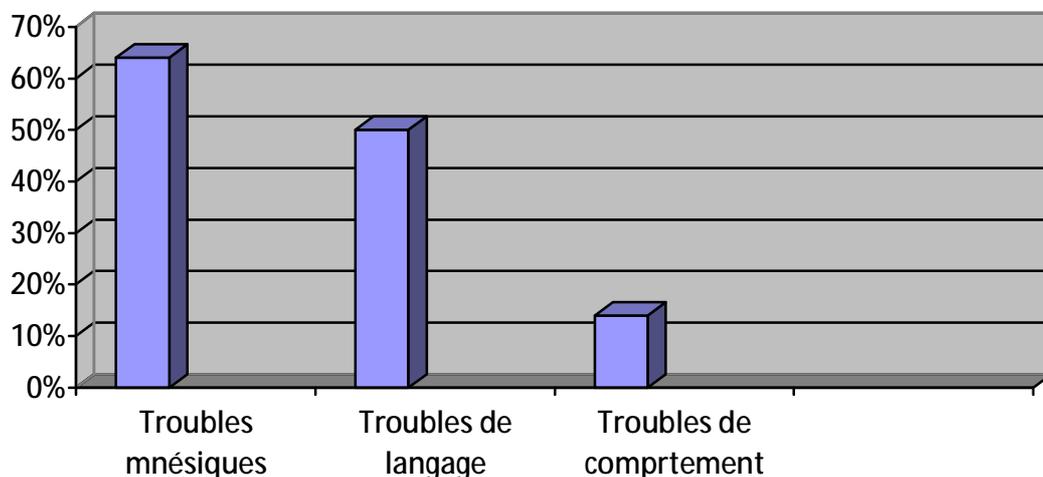
1. Délai de la consultation :

Le délai moyen entre l'apparition de signes fonctionnels et la consultation était inférieur à 4 semaines dans 18 cas. Le retard diagnostique dans les 3 autres cas était dû à la non spécificité des signes cliniques et la suspicion d'un autre diagnostic clinique

2. Symptomatologie clinique

a. Atteinte des fonctions supérieures :

L'altération des fonctions supérieures domine le tableau clinique à l'admission (66%). Elle est représentée essentiellement par les troubles mnésiques, les troubles du langage, et les troubles de comportement (histogramme 1).



Histogramme 1: atteinte des fonctions supérieures

b. Les signes neurologiques focaux :

A l'admission 57% des patients avaient un déficit sensitivo-moteur, tandis que 42% avaient une altération de l'état de conscience avec un score de Glasgow entre 13 et 14. Dans seulement 2 cas la présentation clinique initiale était sous forme de convulsions.

c. Manifestations oculaires:

La quasi-totalité des patients avait bénéficié d'examen ophtalmologique, et qui a montré dans 10 cas (47%) des anomalies type : amputation du champ visuel, skew déviation, et une parésie des nerfs oculomoteurs. Mais aucun patient n'avait une preuve histologique de l'atteinte oculaire.

III. Bilan clinique et para-cliniques :

Un bilan complet a été effectué chez tous les patients. Après une évaluation clinique globale, un bilan morphologique a été réalisé et qui a comporté un scanner cérébral avec injection du produit de contraste, et complété systématiquement par une IRM cérébrale. Les signes radiologiques ont été fortement évocateurs du diagnostic de LCP chez plus de la moitié des patients. La localisation était surtout sus-tentorielle (77%) et sous-tentorielle dans 23%. L'œdème cérébral et l'effet de masse étaient présents dans la majorité des cas (76 %).

Un bilan d'extension fait de TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisé chez tous les patients pour exclure un lymphome systémique avec dissémination cérébrale.

a. Données histologiques :

La biopsie cérébrale a été réalisée et a permis d'affirmer le diagnostic de LCP dans 13 cas. Celle-ci s'est fait par biopsie ouverte dans 53% et de façon stéréotaxique dans 46%. Dans les 8 autres cas, une chirurgie d'exérèse a été effectuée.

Sur le plan pathologique, Quatre vingt quinze pour cent des cas de LCP répertoriés dans cette série étaient de type B de haut grade, et seulement un seul cas le LCP était un lymphome de type T.

L'infiltration du LCR était recherchée systématiquement dans tous les cas, et a été positive que dans 19% des cas (4/21).

La biopsie ostéo-médullaire a été pratiquée chez tous les patients, mais n'a en aucun cas révélé d'anomalie.

b. Données biologiques :

La sérologie VIH était réalisée chez tous les patients et s'est révélée positive dans 3 cas avec un SIDA de stade 3. Le statut EBV était recherché dans 16 cas et n'était positif que dans un seul cas (patient HIV positif). Quant au taux de LDH, il était élevé dans 28% des cas.

Le bilan pré-thérapeutique et de tolérance, à savoir un hémogramme, les fonctions rénales et hépatiques étaient dans les normes chez la quasi-totalité des patients, une insuffisance rénale a été objectivé chez un patient d'où son traitement par un protocole moins néphrotoxique (cytarabine-rituximab).

c. Données thérapeutiques :

Après avoir eu un bilan d'extension complet les patients ont été pris en charge au service d'oncologie médicale des HUG. Le traitement a été adapté à l'âge, au bilan pré-thérapeutique et aux facteurs pronostiques.

1. La chirurgie :

Une chirurgie première était faite chez 8 patients, chez qui l'aspect radiologique n'était pas évocateur de LCP. Elle avait consisté en une exérèse complète dans 6 cas.

Les suites opératoires étaient simples sauf pour un patient qui avait présenté un choc septique d'origine urinaire, jugulé par les mesures de réanimation.

2. La corticothérapie :

Dix neuf patients ont reçu en première intention une corticothérapie, celle-ci était de forte dose (16 mg de dexamétasone pendant 5 à 7 jours) dans 8 cas. L'évolution était favorable chez 12 cas, avec un cas chez qui on a noté une rémission complète sans autre traitement.

3. La radiothérapie :

Le recours à la radiothérapie était à visée palliative dans 4 cas, dans 2 cas elle était de rattrapage, et un seul patient l'a reçue à visée curative en première intention. Le volume cible était un encéphale in toto avec inclusion de la partie postérieure des globes oculaires et la moelle allongée. La dose délivrée en palliatif se situait entre 30 Gy et 40 Gy.

4. La chimiothérapie de première ligne:

La chimiothérapie était de mise chez 16 patients, dont 10 cas dans le cadre du protocole EORTC (MTX, CCNU, procarbazine), et 4 patients ont reçu une chimiothérapie à base de MTX haute dose (3g/m²) seule. Le protocole destiné aux

patients âgés de plus de 60 ans est constitué de deux phases : première phase d'induction pendant 45 jours : METHOTREXATE 1000 mg/m² iv en J1, J10, et J20. LEUCOVORINE (Acide folinique) 15 mg / 4h per os en J2, J11, J21. CCNU (Lomustine) 40 mg/m² per os en J1. PROCARBAZINE (Natulan) 60 mg/m²/j per os pendant 7 jours. METHYLPREDNISOLONE per os 120mg/m², un jour sur 2 pendant 20 jours, et METHYLPREDNISOLONE per os 60mg/m² un jour sur 2 de J21 jusqu'au J45. Et une deuxième phase de maintenance à partir de J45 faite de METHOTREXATE 1000 mg/m² iv en J1 , LEUCOVORINE (Acide folinique) 15 mg/ 4h per os en J2,J3 , CCNU (Lomustine) 40 mg/m² per os en J1, PROCARBAZINE (Natulan) 60 mg/m²/j per os pendant 7 jours , à répéter toutes les 6 semaines (5 à 6 cycles) . Pour le sujet jeune âgé de moins de 60 ans, la dose de MTX est de 3000 mg/m² iv selon le même schéma précédemment décrit.

La chimiothérapie intra-thécale a été administrée dans 2 cas avec présence de cellules lymphomateuses dans le LCR. Deux autres patients avec infiltration du LCR n'ont pas reçu de chimiothérapie intrathécale. Le reste des patients avaient reçu des protocoles différents dont les drogues sont principalement : cytarabine, temozolomide, rituximab.

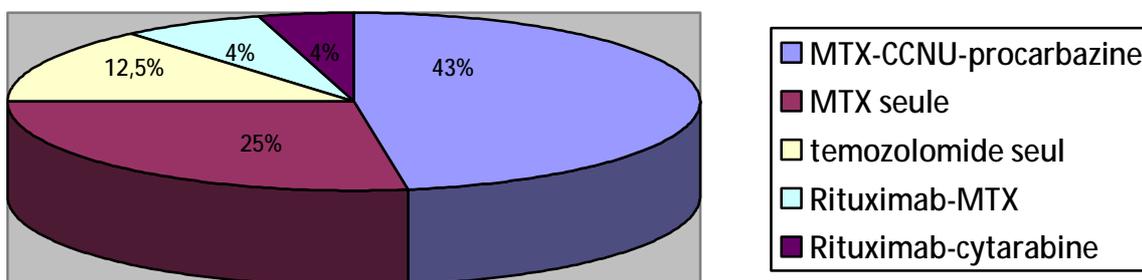


Diagramme 2 : les protocoles de chimiothérapie

Tableau 6 : caractéristiques de traitement de première ligne et réponse

Modalité de traitement	Nombre de patients	age médian lors du traitement	Nb moyen de cycles	Complications	Réponse radiologique RC:RP:MS:Prog
MTX 3g-CCNU-Procarbazine	7	58	4.4	1 pt: insuffisance rénale / 1 pt toxicité hépatique grade 2	5:2:0:0
MTX 1g-CCNU-Procarbazine	4	70.5	3.75	1 pt: insuffisance rénale	2:1:0:1
MTX seul / MTX suivi de témozolomide / MTX-rituximab	4	75	4.6	1 pt: toxicité hépatique grade 3 1pt:leucoencéphalopathie post MTX	2:1:1:0
temozolomide seul	1	79	2		0:0:0:1
cytarabine-rituximab	1	57	1	AVC hémorragique post chimiothérapie	0:0:0:1
stéroïdes seuls	1	44			1:0:0
Radiothérapie	1	69			1:0 :0
pas d'infos	3	76			

Pt : patient, RP : réponse complète, RC : réponse complète, MS : maladie stable, Prog : progression

AVC : accident vasculaire cérébrale, MTX : méthotrexate

d. Données évolutives :

I. La réponse thérapeutique :

Après un traitement de première intention, l'évaluation clinique et radiologique par une IRM cérébrale chez 16 cas et a objectivé une rémission complète chez 8 patients dont 6 avaient reçu une chimiothérapie combinant le méthotrexate, la procarbazine et le CCNU selon le protocole EORTC. Les 2 autres patients avec une réponse complète ont été traités par MTX seule pour un patient, et l'autre par MTX avec témozolomide.

Une réponse partielle était obtenue chez 5 patients, dont 3 étaient sous MTX seule, un sous protocole EORTC, et le dernier sous cytarabine-Rituximab.

La poursuite évolutive était notée chez 3 patients. Un de ces 3 patients n'avait pas reçu une chimiothérapie vu l'évolution rapidement défavorable sous corticothérapie. Un autre avait présenté une insuffisance rénale aigüe après première cure de MTX d'où sa mise sous temozolomide, et le 3ème patient était sous MTX seul vu son âge avancé.

Les trois patients dont la sérologie VIH était positive à l'admission ont été traités de la même façon que les autres patients immunocompétents. L'évolution a été marquée par une rémission complète chez un patient, une réponse partielle chez un autre, et le troisième patient décédé juste après corticothérapie par une progression de sa maladie.

II. La toxicité :

On n'a pas noté de toxicité importante, en dehors de 2 patients ayant présenté une insuffisance rénale chronique tardive, et le diagnostic de leuco-encéphalopathie a été posé notamment chez le patient VIH positif. Il y a aussi eu 1 mort par choc septique 6 mois après le diagnostic donc probablement en fin de traitement et 1 AVC hémorragique pendant le traitement.

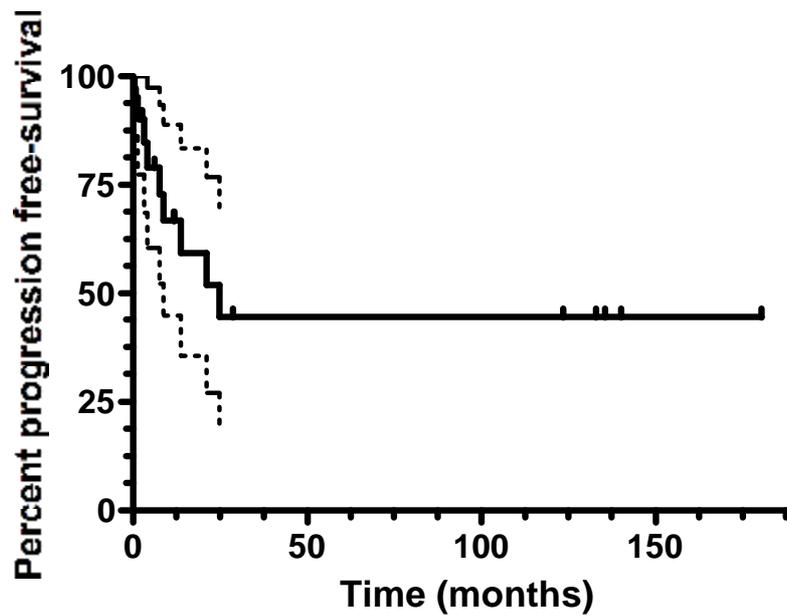
III. La récurrence :

Au cours de l'évolution on a diagnostiqué 5 récurrences dont 3 étaient de localisations multifocales. Deux patients étaient en rémission complète. Le délai de rechute était supérieur à 6 mois dans 4 cas.

En cas de progression de la maladie, une chimiothérapie de 2ème ligne était de recours. Cette chimiothérapie était mise en route dans 4 cas. Chez 2 patients on avait repris la même chimiothérapie (protocole EORTC) vu l'intervalle libre de rechute supérieur à 6 mois. Chez les 2 autres, un patient a reçu 2 cures de cytarabine, et l'autre 4 cures de temozolomide.

IV. La survie sans progression (SSP) :

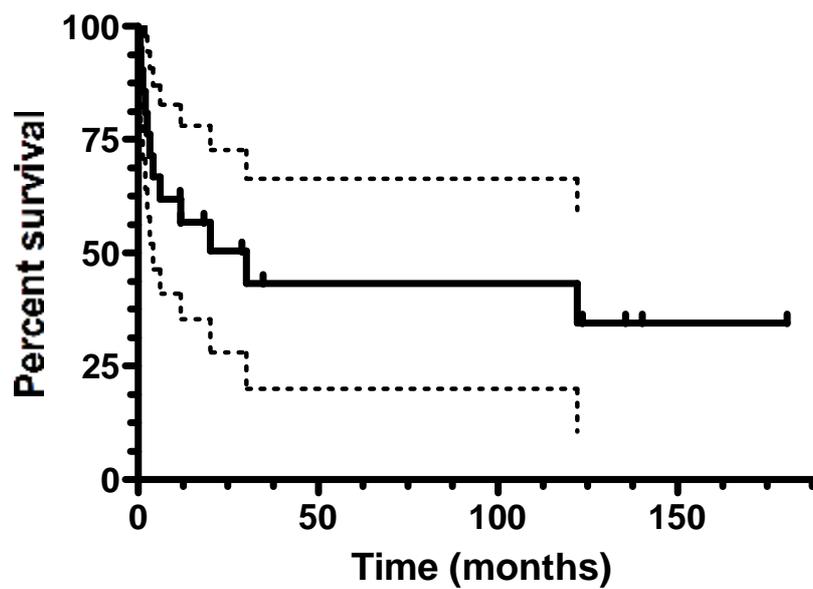
SSP médiane : 24.9 mois



V. La survie globale :

Survie globale (avec intervalle de confiance 95%)

Survie globale médiane : 29.9 mois



DISCUSSION

I. Introduction :

Les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) sont des affections rares. La majorité des LCP sont des lymphomes diffus à grandes cellules B, dont la caractéristique est d'être confinés à l'encéphale, aux méninges et à l'œil. La physiopathologie de ce lymphome est très mal connue. Le microenvironnement tumoral semble jouer un rôle important dans ce tropisme cérébral. En cas de suspicion de LCP, les corticoïdes doivent être évités avant la biopsie. Le traitement exclut toute chirurgie mutilante et le diagnostic est porté après biopsie stéréotaxique. Il est fondé sur la chimiothérapie comportant du méthotrexate à haute dose ($> 1 \text{ g/m}^2$) et/ou une radiothérapie. Compte tenu des séquelles neurologiques après la radiothérapie, celle-ci tend à être évitée chez les patients âgés. Compte tenu de la rareté de cette affection, l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques doit être encouragée. L'amélioration des traitements de première ligne et de rechute peut permettre d'espérer une augmentation du taux de survie à long terme, estimé actuellement à 30 % à 5 ans et moins de 20% à 10 ans. Les progrès à venir passeront aussi par une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces lymphomes.

II. Le profil épidémiologique :

Les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) représentent 1-2 % des lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) et environ 5 % des tumeurs cérébrales primaires [1]. Leur incidence semble en augmentation chez les patients immunocompétents de plus de 60 ans [2]. L'âge moyen de survenue de ces tumeurs varie de 55 ans à 65 ans, elles sont plus fréquentes chez les hommes [24]. Avec le développement des stratégies antivirales efficaces, la fréquence des LCP chez les sujets infectés par le VIH a cependant diminué considérablement [3].

Nos résultats sont semblables à ceux décrits dans la littérature. L'incidence des LCP à Genève est située entre 1 à 2 % de tous les LMNH. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 64,7 % avec plus de 50% de nos patients avaient un âge supérieur à 60 ans.

III. Les aspects cliniques :

L'expression clinique du lymphome cérébral non hodgkinien varie suivant le ou les sièges lésionnels au sein du système nerveux central. Les troubles des fonctions supérieures sont souvent révélateurs de lymphomes cérébraux primitifs. Contrairement aux LNH systémiques, peu de patients présentent des signes « B » (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes). Dans 70 % des cas, il existe un déficit moteur, 43 % des signes neuropsychiatriques, 33 % des signes d'hypertension Intracrânienne, et 14 % des crises d'épilepsie. En comparant ces données avec celles de notre série, on trouve une différence de la symptomatologie à savoir que l'altération des fonctions supérieures dominait le tableau clinique à l'admission (66%), suivie par la survenue d'un déficit sensitivo-moteur dans 57% et dans seulement 2 cas la présentation clinique initiale était sous forme de convulsions.

Une atteinte du vitré peut être découverte lors de la prise en charge d'un LCP ou entrer dans le cadre d'un lymphome oculaire primitif. L'examen ophtalmologique spécialisé doit être systématique lors du diagnostic d'un LCP. Les signes cliniques associent une diminution de l'acuité visuelle, un flou visuel et des myodésopsies. L'atteinte est généralement bilatérale. La fréquence de l'atteinte oculaire au moment du diagnostic d'un LCP est de 20% à 25%, en sachant que dans les grandes séries, un bon nombre de patients n'ont pas bénéficié d'un examen ophtalmologique [25,26].

Malgré que 47% des patients avaient présenté des signes oculaires à l'admission, l'examen ophtalmologique n'a pas mis en évidence des signes directs ou indirects en rapport avec une atteinte oculaire lymphomateuse. L'atteinte des nerfs oculomoteurs peut être expliquée soit par une atteinte des noyaux contrôlant ces nerfs par le LCP intraaxial, soit par une infiltration directe des nerfs crâniens, soit par une compression de ces nerfs par le processus expansif. L'atteinte intraoculaire par le lymphome peut-être asymptomatique ou se manifester par des troubles de la vision. Dans notre série de patient, une atteinte ophtalmique par le LCP n'a pu être mise en évidence chez aucun patient. Ceci peut être expliqué soit par l'absence de localisation oculaire associée ou éventuellement par le fait que les ophtalmologues n'avait pas l'expérience nécessaire pour poser le diagnostic.

IV. Les données para cliniques

L'IRM cérébrale est l'examen initial de référence. Elle offre des éléments d'orientation diagnostique, en montrant des lésions isodenses ou hypodenses en T2 et une prise de contraste intense après injection de gadolinium. En cas de contre-indication de l'IRM, il faut réaliser une scanographie (TDM) cérébrale avec injection de produit de contraste. Les lésions sont typiquement isodenses, avec également une prise de contraste intense après injection. Tous nos patient ont bénéficié d'une IRM cérébrale +/- une TDM cérébrale, et les lésions étaient évocatrices de LCP dans plus de la moitié des patients.

Le diagnostic histologique repose sur une biopsie stéréotaxique. La chirurgie ne joue aucun rôle thérapeutique, la médiane de survie après chirurgie seule étant extrêmement courte, proche de 2 mois dans toutes les études [49,50] L'intervention chirurgicale à visée d'exérèse est donc à proscrire, afin d'éviter des séquelles

neurologiques et de permettre une évaluation de la réponse à la chimiothérapie. La gestion appropriée des prélèvements réalisés par stéréotaxie est essentielle, étant donné la petite taille des échantillons. L'étude morphologique est complétée par une analyse immunophénotypique. Les LCP sont en fait relativement homogènes, la très grande majorité d'entre eux correspondant à des lymphomes diffus à grandes cellules B, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [4]. Les lymphomes T représentent moins de 2 % des cas et sembleraient avoir un meilleur pronostic [6].

Comparativement à nos cas, La biopsie cérébrale stéréotaxique n'a été réalisée que dans seulement 46% des cas. Par contre, une chirurgie d'exérèse d'emblée était réalisée dans 8 cas dont le diagnostic de LCP était mis en doute.

Quatre vingt quinze pour cent des cas de LCP répertoriés dans cette série étaient de type B de haut grade, et seulement un seul cas le LCP était de type T. ce qui rejoint les données de la littérature.

La découverte de cellules lymphomateuses à l'examen cytologique du LCR ou du vitré complété par une étude immunohistochimique, permet également de poser le diagnostic sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à une biopsie cérébrale. La positivité de la cytologie du LCR varie de 10 à 30 % selon les séries [90]. Ces chiffres sous-estiment vraisemblablement la fréquence de l'infiltration méningée car 80 % des LCR sont perturbés de façon non spécifique (hyperprotéinorachie, pléiocytose) et sur certaines séries autopsiques l'existence d'une infiltration méningée est fréquente. Pour nos patients L'infiltration du LCR était recherchée systématiquement dans tous les cas, et n'était positive que dans 19% des cas.

Il est recommandé de réaliser un bilan d'extension, à la recherche d'un lymphome systémique révélé par un envahissement du système nerveux central (SNC). Une atteinte médullaire n'est pas exceptionnelle [38]. Outre l'examen TDM

thoraco-abdomino-pelvien et la biopsie ostéoméduillaire. L'évaluation initiale doit comprendre une sérologie VIH, un dosage des lactico-déshydrogénases (LDH) et une évaluation des fonctions cardiaque, hépatique et rénale. Dans notre série, tous les patients inclus avaient un bilan d'extension négatif, vu que l'atteinte systémique était un critère majeur d'exclusion. La sérologie VIH était positive chez 3 cas, le taux de LDH était dans les normes chez l'ensemble des patients.

V. Les aspects thérapeutiques :

La chirurgie d'exérèse ne fait plus partie de l'arsenal thérapeutique des LCP. En effet, en raison du caractère très infiltrant et multifocal du LCP, la chirurgie n'augmente pas de manière significative la durée de vie des patients. La médiane de survie ne dépasse pas 3 mois après chirurgie seule [50].

La corticothérapie entraîne une réponse tumorale objective dans environ un tiers des cas dont 10 % de réponse complète [51]. Le délai de réponse peut être très court et varie généralement de quelques heures à quelques jours et ne persiste pas habituellement au-delà de quelques semaines. Toutefois, des rémissions prolongées de plusieurs mois voire années ont été décrites [51]. Pour nos patients, dix neuf patients ont reçu en première intention une corticothérapie, et l'évolution était favorable chez 12 cas (63.1%), avec un cas de rémission complète clinique et radiologique à long terme.

La radiothérapie était un traitement de référence des LCP. L'irradiation inclut l'encéphale in toto. En l'absence d'étude comparative contrôlée, les doses optimales à délivrer restent à déterminer. Les résultats décevants de la radiothérapie exclusive ont amené certaines équipes à proposer des traitements combinant chimiothérapie et radiothérapie dès la phase initiale. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec

des protocoles utilisant une polychimiothérapie à base de méthotrexate (MTX) intraveineux à forte dose ($> 1 \text{ g/m}^2$). Celle-ci était administrée avant la radiothérapie afin de réduire le risque de neurotoxicité retardée. La médiane de survie obtenue par la plupart de ces protocoles varie de 2 à 4 ans (Tableau 3) [57, 58, 59, 60, 61,62]. Dans les études qui ont le plus long recul, le taux de survivants à 5 ans est voisin de 20-30%. L'importance des séquelles neurologiques induites par le traitement combiné a conduit de nombreuses équipes à renoncer à la radiothérapie en cas de rémission complète après chimiothérapie incluant le méthotrexate à fortes doses. Le dilemme face à la suppression de la radiothérapie est bien illustré par l'étude du MSKCC chez des sujets de plus de 60 ans, même si les effectifs des sous-groupes sont faibles [65] : la médiane de survie était sensiblement la même, qu'ils aient été irradiés d'emblée après la chimiothérapie d'induction ou seulement en cas de rechute (33 et 32 mois). Enfin, une étude récente menée par Thiel et al [66], de phase III, comparant une chimiothérapie à base de MTX haute dose suivie ou non d'une radiothérapie de consolidation a montré un léger gain sur la survie sans progression mais pas de gain sur la survie globale. Par contre les patients ayant reçu une radiothérapie de consolidation montrent une augmentation du risque de la neurotoxicité retardée.

Quant à la chimiothérapie seule, dans les séries de patients traités par chimiothérapie seule en première ligne, le taux de réponse complète varie de 29 % à 81 %, la médiane de survie sans progression de 7 à 18 mois et la médiane de survie globale de 14 à 55 mois. L'incidence rapportée de toxicité neurologique se situe entre 0 et 14 % [66].

Si la chimiothérapie et la radiothérapie sont des thérapeutiques de référence, le traitement optimal reste à déterminer. La séquence thérapeutique proposée par la plupart des auteurs est représentée par l'arbre décisionnel (Figure 9) [92].

Concernant notre attitude thérapeutique, chez l'ensemble des patients traités (16 cas), la poly chimiothérapie à base de MTX à haute dose était le traitement de référence. Un seul patient avait reçu que la radiothérapie exclusive, par contre le traitement combiné n'a été mis chez aucun de nos patients, et ceci peut être expliqué par l'incidence élevée des sujets âgés parmi les cas traités (plus que la moitié).

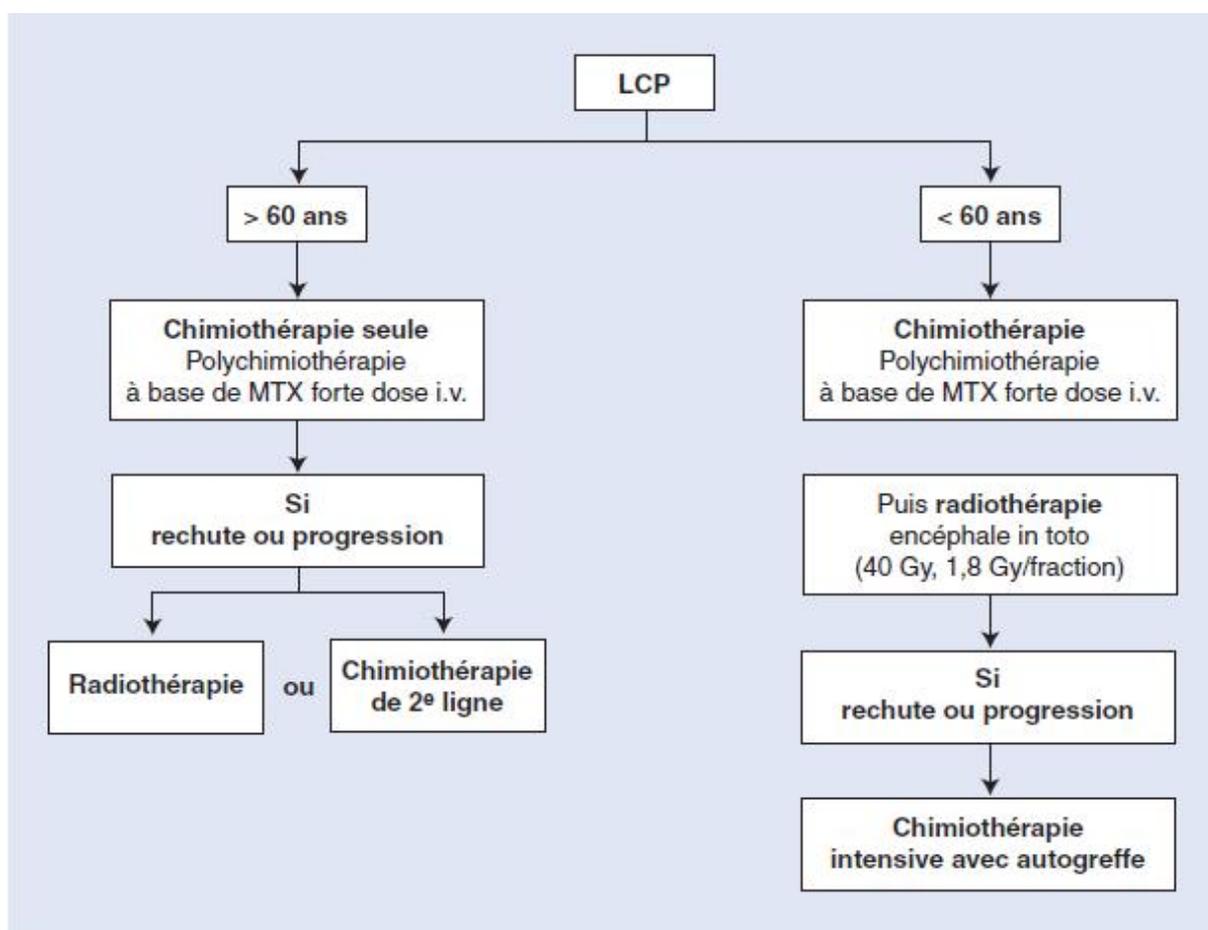


Figure 9 : Arbre décisionnel. LCP : lymphome cérébral primitif ; MTX : méthotrexate intraveineux [92].

En cas de rechute, le pronostic est sombre et le traitement n'est pas codifié. Chez des sujets sélectionnés, initialement répondeurs au méthotrexate, la reprise de cet agent à fortes doses a pu permettre d'obtenir une durée médiane de survie sans progression de 26 mois et de survie après la rechute de 62 mois [70]. Ceci a été confirmé par une étude rétrospective présentée à l'ASCO 2011. Chez les patients non irradiés antérieurement, la radiothérapie encéphalique permet d'obtenir une médiane de survie de 11 à 19 mois [71]. De nouveaux agents ont été utilisés en rechute. Le témozolomide seul ne permet d'obtenir que des rémissions courtes [72]. L'association au rituximab augmente le taux de réponse, mais la médiane de survie sans progression reste brève [73]. Notre série de patients illustre bien le sombre pronostic au moment de la récurrence : la différence entre la survie sans progression médiane est de 24.9 mois et la survie globale médiane de 29.9 mois. Dans notre série, on avait noté au cours de l'évolution 5 récurrences avec un délai de rechute qui était supérieur à 6 mois dans 4 cas. Le traitement de choix était une chimiothérapie de 2ème ligne dans 4 cas avec reprise de MTX haute dose chez 2 cas vu l'intervalle libre de rechute supérieur à 6 mois. Chez les 2 autres, un patient a reçu 2 cures de cytarabine, et l'autre 4 cures de temozolomide avec réponse modeste

Par contre, une radiothérapie de rattrapage n'a été utilisée que dans seulement 2 cas.

Le traitement combiné expose au risque de survenue d'une leuco encéphalopathie retardée. Celle-ci peut s'exprimer dès les premiers mois qui suivent la fin du traitement et se présente sous la forme d'une démence sous-corticale sévère qui altère considérablement la qualité de vie des patients par ailleurs en rémission et compromet leur pronostic vital. Ce risque apparaît particulièrement important chez les personnes âgées (> 60 ans) où il est évalué à près de 50 % à 1 an du traitement et 100 % à 2 ans [79]. Un seul cas de leuco-

encéphalopathie a été diagnostiqué dans notre série et ceci chez un patient de moins de 60 ans et VIH positif, et qui avait reçu seulement une poly chimiothérapie avec une réponse complète et recul de 60 mois. Nous n'avons pas observé beaucoup de toxicités neurologiques, vu que le traitement combiné n'a pas été indiqué en aucun cas.

L'amélioration des traitements de première ligne et de rechute peut permettre d'espérer une augmentation du taux de survie à long terme, estimé actuellement à 30 % à 5 ans et moins de 20% à 10 ans.

Dans notre série, la médiane de survie est estimée à 29,9 mois, ceci peut être expliqué par l'hétérogénéité de la population incluse contenant les sujets HIV positifs et négatifs, ainsi que toutes les tranches d'âge

CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES

Les LCP du sujet immunocompétent, dont l'incidence a augmenté considérablement pour des raisons qui demeurent obscures, posent des problèmes thérapeutiques spécifiques par rapport aux lymphomes systémiques en raison de la barrière hémato-encéphalique et de la faible tolérance du tissu cérébral à la radiothérapie et aux traitements combinés. Si la chimiothérapie et la radiothérapie sont des thérapeutiques de référence, le traitement optimal reste à déterminer. Des questions aussi capitales que celles portant sur le choix des meilleurs agents cytotoxiques à utiliser, des doses de radiothérapie à utiliser ou de l'intérêt d'une chimiothérapie seule par rapport à un traitement combiné chimiothérapie-radiothérapie à la phase initiale, la place de l'intensification de la chimiothérapie avec autogreffe restent débattues. Pour répondre à ces questions capitales, l'amélioration du pronostic des LCP passe par une meilleure diffusion des pratiques de chimiothérapie par le méthotrexate à forte dose, grâce au développement de réseaux réunissant des neurochirurgiens, des neurologues, des onco-hématologues, des ophtalmologues et des chercheurs. L'accès aux essais thérapeutiques multicentriques doit être encouragé. Il facilite la réalisation de prélèvements biologiques à visée de recherche pour améliorer les connaissances fondamentales. L'évaluation neurocognitive doit également être développée, de même que l'aide à la réinsertion professionnelle après traitement pour les patients jeunes mis en rémission complète.

RESUMES

RESUME

Introduction : Les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) sont des affections rares. La majorité est représentée par des lymphomes diffus à grandes cellules B. Le traitement exclut toute chirurgie mutilante et le diagnostic est porté après biopsie stéréotaxique. Il est fondé sur la chimiothérapie comportant du méthotrexate à haute dose et /ou une radiothérapie.

Objectif de l'étude : relever les caractéristiques épidémiologique, clinique, paraclinique, les différentes modalités thérapeutiques, ainsi que le profil évolutif des LCP.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur les dossiers des patients présentant des LCP, admis au service d'oncologie médicale aux HUG. C'est ainsi que 21 observations ont été analysées durant une période étalée sur 15 ans entre 1996 et 2011. Nous avons inclus tous les patients ayant des LCP avec une preuve histologique.

Résultats : Vingt et un patients présentant un LCP ont été étudiés. La moyenne d'âge des malades est de 64,7 ans [31 - 80 ans].le délai moyen de la consultation était moins de 4 semaines dans 18 cas. L'altération des fonctions supérieures domine le tableau clinique à l'admission (66%).une IRM cérébrale était réalisée chez tous les patients et a permis de poser le diagnostic de LCP dans plus que la moitié des cas avec atteinte sus-tentorielle dans 77%. La biopsie cérébrale a été réalisée et a permis d'affirmer le diagnostic de LCP dans 13 cas, dont 46% était stéréotaxique .95% des cas de LCP étaient de type B de haut grade. Le bilan d'extension était normal chez tous les patients. Dix neuf patients ont reçu en première intention une corticothérapie. Le recours à la radiothérapie était à visée

palliative dans 4 cas, dans 2 cas elle était de rattrapage, et un seul patient l'a reçu à visée curative en première intention. La chimiothérapie était de mise chez 16 patients, dont 7 cas dans le cadre du protocole EORTC (MTX, CCNU, procarbazine). L'évolution était marquée par une rémission complète chez 8 patients et une réponse partielle chez 5 patients. Une poursuite évolutive était notée chez 3 patients.

Conclusion : L'amélioration des traitements de première ligne et de rechute peut permettre d'espérer une augmentation du taux de survie à long terme, estimé actuellement à 30 % à 5 ans et moins de 20% à 10 ans.

ABSTRACT

Introduction: Primary central nervous system lymphomas (PCNSL) is a rare disorder. The majority of cases are diffuse large cell B lymphomas. The diagnosis is established on stereotaxic biopsy. The main component of treatment is high-dose methotrexate based chemotherapy.

Aim of the study: to highlight the epidemiological, clinical and treatment modalities of PCNSL patients treated in the State of Geneva, Switzerland.

Patients and methods: this is a retrospective and descriptive study evaluating all patients with PCNSL in the state of Geneva diagnosed between 1996 and 2011.

Results: 21 patients with PCNSL were identified. The median age at diagnosis was 64.7 years (range: 31-80). The mean delay from onset of symptoms to diagnosis was less than 4 weeks in 18 patients. The clinical picture is marked by alteration of superior functions (66%). The workup included MRI, neurosurgical biopsy and evaluation of systemic involvement. Nineteen patients were initially treated with steroids followed by chemotherapy. High dose methotrexate based treatment was most often used. Of the 21 patients, 8 showed a complete response. Three patients showed progressive disease

Conclusions: The improvement of first line and salvage treatments may allow to improve the long term survival of patients with PCNSL, that is currently estimated to be 30% survival at 5 years and less than 20% at 10 years.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989-2003: time trends in a 15-year national survey. *Cancer* 2007;110:1803-14.
2. Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002;95: 193-202.
3. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Ward JW, Jaffe HW. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIVinfected persons. Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21(suppl1):S11-S17.
4. Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, Stein H. Pathology and genetics neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues. In: Kleihues P, Sobin L, editors. *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press; 2001.
5. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, Seilhean D, Michiels JF, Brousset P, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French Study Group for HIVAssociated Tumors. *Hum Pathol* 1997;28:367-74.
6. Villegas E, Villa S, Lopez-Guillermo A, Petit J, Ribalta T, Graus F. Primary central nervous system lymphoma of T-cell origin: description of two cases and review of the literature. *J Neurooncol* 1997;34:157-61.
7. Montesinos-Rongen M, Kuppers R, Schluter D. Primary central nervous system lymphomas are derived from germinal-center B cells and show a preferential usage of the V4-34 gene segment. *Am J Pathol* 1999;155:2077-86.
8. Montesinos-Rongen M, Van Roost D, Schaller C, Wiestler OD, Deckert M. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood* 2004;103:1869-75.

9. Camilleri-Broet S, Criniere E, Broet P. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 2006;107: 190-6.
10. Hochberg FH, Baehring JM, Hochberg EP. Primary CNS lymphoma. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:24-35.
11. D'Haene N, Catteau X, Maris C. Endothelial hyperplasia and endothelial galectin-3 expression are prognostic factors in primary central nervous system lymphomas. *Br J Haematol* 2008;140: 402-10.
12. Sugita Y, Takase Y, Mori D. Endoglin (CD 105) is expressed on endothelial cells in the primary central nervous system lymphomas and correlates with survival. *J Neurooncol* 2007;82:249-56.
13. Takeuchi H, Matsuda K, Kitai R, Sato K, Kubota T. Angiogenesis in primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol* 2007;84:141-5.
14. Ponzoni M, Berger F, Chassagne-Clement C. Reactive perivascular T-cell infiltrate predicts survival in primary central nervous system B-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2007;138:316-23.
15. Weber T, Weber RG, Kaulich K. Characteristic chromosomal imbalances in primary central nervous system lymphomas of the diffuse large B-cell type. *Brain Pathol* 2000;10:73-84.
16. Nakamura M, Kishi M, Sakaki T. Novel tumor suppressor loci on 6q22-23 in primary central nervous system lymphomas. *Cancer Res* 2003;63:737-41.
17. Harada K, Nishizaki T, Kubota H. Distinct primary central nervous system lymphoma defined by comparative genomic hybridization and laser scanning cytometry. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;125:147-50.

18. Rickert CH, Dockhorn-Dworniczak B, Simon R, Paulus W. Chromosomal imbalances in primary lymphomas of the central nervous system. *Am J Pathol* 1999;155:1445-51.
19. Smith JR, Braziel RM, Paoletti S, Lipp M, Ugucioni M, Rosenbaum JT. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2003;101:815-21.
20. Fujii A, Ohshima K, Hamasaki M, Makimoto Y, Haraoka S, Utsunomiya H, et al. Differential expression of chemokines, chemokine receptors, cytokines and cytokine receptors in diffuse large B cell malignant lymphoma. *Int J Oncol* 2004;24:529-38.
21. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, Seilhean D, Michiels JF, Brousset P, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French Study Group for HIVAssociated Tumors. *Hum Pathol* 1997;28:367-74.
22. Bashir R, McManus B, Cunningham C, Weisenburger D, Hochberg F. Detection of Eber-1 RNA in primary brain lymphomas in immunocompetent and immunocompromised patients. *J Neurooncol* 1994;20:47-53.
23. Montesinos-Rongen M, Hans VH, Eis-Hubinger AM, Prinz M, Schaller C, Van Roost D, et al. Human herpes virus-8 is not associated with primary central nervous system lymphoma in HIV-negative patients. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001; 102:489-95.
24. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003;21:266-72.

25. Abrey LE, Ben Porat L, Panageas KS. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006;24:5711-5.
26. Bataille B, Delwail V, Menet E. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92:261-6.
27. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5034-43.
28. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Gubkin A, Tirelli U, et al. Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Ann Oncol* 2002;13:531-8
29. Qualman SJ, Mendelsohn G, Mann RB, Green WR. Intraocular lymphomas: natural history based on a clinicopathologic study of 8 cases and review of the literature. *Cancer* 1983;52:878-86.
30. Peterson K, Gordon KB, Heinemann MH, De Angelis L. The clinical spectrum of ocular lymphoma. *Cancer* 1993;72: 843-9.
31. Buggage RR, Chan CC, Nussenblatt RB. Ocular manifestations of central nervous system lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2001;13:137-42.
32. Coulon A, Lafitte F, Hoang-Xuan K, Martin-Duverneuil N, Mokhtari K, Blustajn J, et al. Radiographic findings in 37 cases of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Eur Radiol* 2002;12:329-40.
33. Canaple S, Rosa A, Deramond H, Desablens B, Legars D. Données clinico-radiologiques de 48 cas de lymphomes cérébraux primitifs immunocompétents. *Rev Neurol* 1996; 152:528-35.

34. Pirotte B, Levivier M, Goldman S, Brucher JM, Brotchi J, Hildebrand J. Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 1997;32:63-9.
35. De Angelis L. Cerebral lymphoma presenting as a non enhancing lesion on computed tomographic / magnetic resonance scan. *Ann Neurol* 1993;33:308-11.
36. Al-Yamany M, Lozano A, Nag S, Laperriere N, Bernstein M. Spontaneous remission of primary central nervous system lymphoma: report of 3 cases and discussion of pathophysiology. *J Neurooncol* 1999;42:151-9.
37. Kieslich M, Fiedler A, Driever PH, Weis R, Schwabe D, Jacobi G. Lyme borreliosis mimicking central nervous system malignancy: the diagnostic pitfall of cerebrospinal fluid cytology. *Brain Dev* 2000;22:403-6.
38. Kuker W, Nagele T, Korfel A. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005;72:169-77.
39. Ferreri AJ, 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;77:827-33.
40. Jahnke K, Hummel M, Korfel A. Detection of subclinical systemic disease in primary CNS lymphoma by polymerase chain reaction of the rearranged immunoglobulin heavy-chain genes. *J Clin Oncol* 2006;24: 4754-7.
41. Mohile NA, DeAngelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro-oncol* 2008; 10:223-8.
42. Karantanis D, O'Neill BP, Subramaniam RM. Contribution of F-18 FDG PET-CT in the detection of systemic spread of primary central nervous system lymphoma. *Clin Nucl Med* 2007;32:271-4.

43. Palmedo H, Urbach H, Bender H. FDG-PET in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: correlation with MRI and clinical follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:164-8.
44. Blay JY, Conroy T, Chevreau C. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998;16: 864-71
45. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003;21:266-72.
46. Abrey LE, Ben Porat L, Panageas KS. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006;24:5711-5.
47. Ferreri AJ, Reni M, Zucca E, Cavalli F. Primary CNS lymphomas prognosis. *J Clin Oncol* 2007;25:4322-4.
48. Ghesquière H, Sunyach MP, Drouet Y. Long-Term Follow-Up of 132 Immunocompetent Primary Central Nervous System Lymphomas Treated at Leon Berard Cancer Centre: Proposition of a New Prognostic Model [abstract]. *Blood* 2007;110:A521.
49. Davies KG, Cole GC, Weeks RD. Twenty year survival following excision of primary CNS lymphoma without radiation therapy: case report. *Br J Neurosurg* 1994;8:487-91.
50. Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997; 8:227-34.
51. Mathew BS, Carson KA, Grossman SA. Initial response to glucocorticoids. *Cancer* 2006;106:383-387

52. Bessell EM, Lopez-Guillermo A, Villa S, Verger E, Nomdedeu B, Petit J, et al. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 2002; 20:231-6.
53. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5034 -5043.
54. Nelson DF, Martz K, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, et al. 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):RTOG8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:9-17.
55. McAllister LD, Doolittle ND, Guastadisegni PE, Kraemer DF, Lacy CA, Crossen JR, et al. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery* 2000;46:51-60.
56. 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; 89:1359-70
57. O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, Barton M, Poulsen M, et al. Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:519-26.
58. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20: 4643-4648.

59. Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 2003;21:4483– 4488.
60. Omuro AM, DeAngelis LM, Yahalom J et al. Chemoradiotherapy for primary CNS lymphoma: An intent-to-treat analysis with complete followup. *Neurology* 2005;64:69 –74.
61. Korfel A, Martus P, NowrousianMR et al. Response to chemotherapy and treating institution predict survival in primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 2005;128:177–183.
62. Gavrilocic IT, Hormigo A, Yahalom J et al. Long-term follow-up of highdose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24: 4570–4574.
63. Shah GD, Yahalom J, Correa DD et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4730–4735.
64. Cheng T, Forsyth P, Chaudhry A et al. High-dose thiotepa, busulfan, cyclophosphamide and ASCT without whole-brain radiotherapy for poor prognosis primary CNS lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003;31: 679–685.
65. Reni M, Ferreri AJ, Guha-Thakurta N. Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:419–25.

66. Eckhard Thiel, Agnieszka Korfel, Peter Martus, et al. High-dose methotrexate with or without whole brainradiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1):a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1036-47
67. Khan RB, ShiW, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002;58:175-8.
68. Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, Soubeyran P, Bogdhan U, Hildebrand J, et al. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2726-31
69. Arellano-Rodrigo E, Lopez-Guillermo A, Bessell E, Nomdedeu B, Montserrat E, Graus F. Salvage treatment with etoposide (VP-16), ifosfamide and cytarabine (Ara-C) for patients with recurrent primary central nervous system lymphoma. *Eur J Haematol* 2003;70:219-24.
70. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004;10: 5643-6.
71. Nguyen PL, ChakravartiA, Finkelstein D, Hochberg FH, BatchelorTT, Loeffler JS. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1507-13.
72. Reni M, Mason W, Zaja F, Perry J, Franceschi E, Bernardi D, et al. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. *Eur J Cancer* 2004; 40:1682-8.

73. Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, Abrey LE. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology* 2004;63:901-3.
74. Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Kirchen H, Jahnke K, Korfel A, et al. Response of relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma (PCNSL) to topotecan. *Neurology* 2004;62:1885-7.
75. Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, Shen A, Karch J, Wang E, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 1350-6.
76. Iwamoto FM, Schwartz J, Pandit-Taskar N, Peak S, Divqi CR, Zelenetz AD, et al. Study of radiolabeled indium-111 and yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2007;110:2528-34.
77. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4730-5.
78. Reni M, Ferreri AJ, Villa E. Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma. *Br J Cancer* 1999;79:530-4.
79. Lai R, Abrey LE, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Treatment-induced leukoencephalopathy in primary CNS lymphoma: a clinical and autopsy study. *Neurology* 2004;62:451-6.
80. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000;18:3144-50.
81. Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A. CHOD/BVAM regimen plus radiotherapy in patients with primary CNS non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:457-64.

82. Harder H, Holtel H, Bromberg JE. Cognitive status and quality of life after treatment for primary CNS lymphoma. *Neurology* 2004; 62:544-7.
83. Fliessbach K, Helmstaedter C, Urbach H. Neuropsychological outcome after chemotherapy for primary CNS lymphoma: a prospective study. *Neurology* 2005;64:1184-8.
84. Rollins KE, Kleinschmidt-DeMasters BK, Corboy JR, Damek DM, Filley CM. Lymphomatosis cerebri as a cause of white matter dementia. *Hum Pathol* 2005;36:282-90.
85. Correa DD, Maron L, Harder H. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol* 2007;18:1145-51.
86. Diamond C, Taylor TH, Im T, Miradi M, Wallace M, Anton-Culver H. Highly active antiretroviral therapy is associated with improved survival among patients with AIDS-related primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. *Curr HIV Res* 2006;4: 375-8.
87. Chamberlain M. Long survival in patients with acquired deficiency syndrome related primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 1994;73:1728-30.
88. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997;11: 1725-30.
89. Chamberlain MC, Kormanik PA. AIDS-related central nervous system lymphomas. *J Neurooncol* 1999;43:269-76.
90. Paulus W, Jellinger K, Morgello S, Deckert-Schlüter M. Malignant lymphomas. In: Kleihues P, Cavenee WK, editors. *Pathology and genetics, tumours of the nervous system*. Lyon: 2000. p. 198-203.

91. E.louis, S.camilleri-Boët , E.Crinière, K.Hoang-Xuan. Lymphomes intracrâniens du sujet compétent. EMC_Neurologie 2 (2005).204-222.
92. Benouaich-Amiel A., Kaloshi G., Idbaih A., Hoang-Xuan K. Traitement des lymphomes cérébraux primitifs. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-270-A-15, 2008.
93. Ghesquières H., Biron P., Sebban C., Chassagne-Clément C., Sunyach M.-P., Blay J.-Y. Lymphomes cérébraux primitifs du sujet immunocompétent. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-017-B-10, 2009.