CHIMIOTHÉRAPIE INTRA-ARTÉRIELLE POUR LE LYMPHOME PRIMAIRE DU SNC : TRAITEMENT LOCAL AVEC OBHE ET RECIRCULATION SYSTÉMIQUE

Par : Messihad, M. I., radio R-III

Supervisé par : Gérald Gahide M.D, Massicotte-Tisluck Karine M.D et Fortin David M.D

30 octobre 2024

Département de radiologie diagnostique

UDS Université de Sherbrooke

OBJECTIFS

1- L'évolution et les limites de la chimiothérapie systémique pour le lymphome primaire du SNC (LPSNC)

2- Expliquer les différentes stratégies d'administration de chimiothérapie intra-artérielle, y compris l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique.

3- Présenter les résultats thérapeutiques pour le LPSNC

PLAN DE LA PRÉSENTATION

1- Mise en contexte
2- Défis thérapeutiques
3- Technique et médicaments utilisés
4- Question de recherche
5- Résultats
6- Discussion
7- Conclusion

LYMPHOME PRIMAIRE DU SNC

Le lymphome primaire du SNC (LPSNC) est une forme rare et agressive de lymphome non Hodgkinien

- Confiné au SNC : cerveau, colonne vertébrale, LCR et yeux.
- 90% sont des lymphomes diffus à grande cellules B. Rarement Burkitt ou à cellules T.
- Meilleure réponse à la chimiothérapie et à la radiothérapie.
- Sans traitement, survie médiane : 3 mois

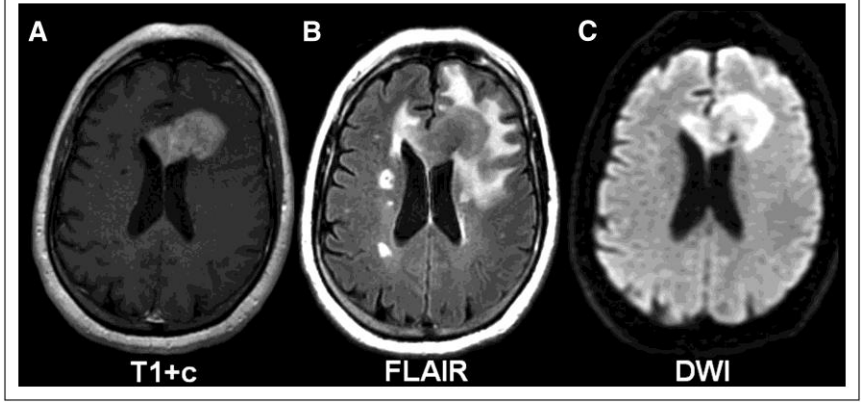
Épidémiologie

- Incidence 0.5/100 000 par année aux États-Unis.

LYMPHOME PRIMAIRE DU SNC

IRM est la modalité de choix

- Lésion de type masse avec un rehaussement homogène.
  - Lésion cérébrale unique (66%), localisation supratentorielle (87%) et impliquant les lobes frontopariétaux (39%).
- Implique moins fréquemment:
  - Les yeux (15-25%), le LCR (7-42%), et dans de rares cas, la moelle épinière.



DÉFIS THÉRAPEUTIQUES

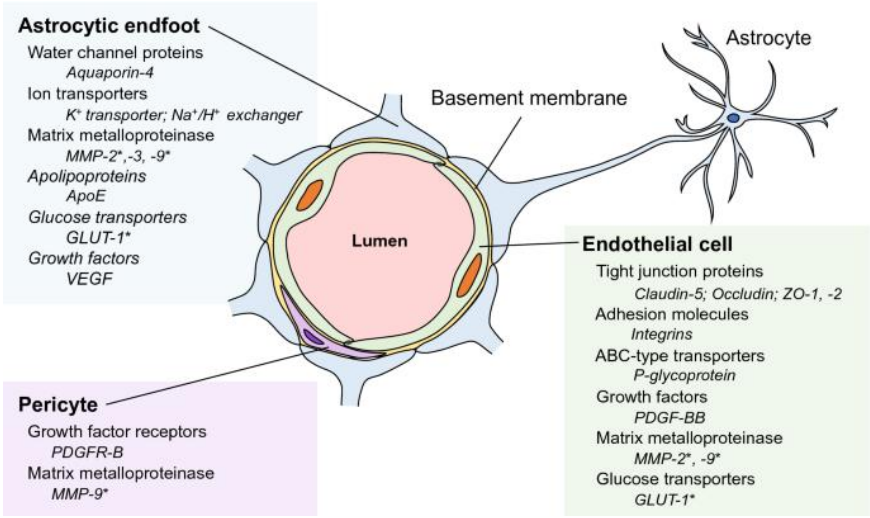
Le traitement du LPSNC a évolué au cours des dernières décennies, mais il n'existe actuellement aucun consensus uniforme sur le schéma thérapeutique optimal.

- Consensus d'expert : **Méthotrexate IV à forte dose** (dose IV minimale de 3 g/m2 requise pour atteindre des niveaux thérapeutiques dans le LCR). Pas de consensus pour l'induction et la consolidation.
- Le rôle de la chirurgie dans le LPSNC est généralement limité à la biopsie stéréotaxique.

BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE (BHE)

Rôle de la BHE

- Responsable de la régulation du microenvironnement cérébral
- Perméabilité sélective des substances dans le SNC
- Obstacle important à l'acheminement des molécules de chimiothérapie



Friedman et al

- La concentration intratumorale de témozolomide atteint **seulement 20 à 30 % de la concentration plasmatique**

CHIMIOTHÉRAPIE INTRA-ARTÉRIELLE (IA)

Objectif:

- Permettre un pic de concentration plasmatique plus élevé via un 1er passage
- Accroitre la concentration intra-tumorale et permettre une exposition prolongée aux agents actifs.

Études précliniques sur l'administration d'agents par voie IA :

- **Neuwelt et al (1985) :** ↑ **4x** de la concentration de méthotrexate dans la tumeur cérébrale et 20x dans la zone péri-tumorale.
- **Schuster et al (1993) et Charest et al (2013) :** ↑ **18x et 91x** du carboplatin et du lipoxalTM dans le noyau des cellules tumorales. ↑ du temps de survie moyen de **23.2 et 24.6 jours (IV) à 30.1 jours (CIA).**
- **Drapeau et al (2016) :** ↑ **4X** des concentrations de témozolomide dans les tissus tumoraux cérébraux.

OUVERTURE DE LA BHE (OBHE)

Afin d'améliorer l'administration obtenue avec la perfusion IA, les manipulations osmotiques de la BHE ont été explorée.

- **Objectif** : Augmenter la perméabilité et permettre un meilleur passage des substances actives.

- Provoque une diffusion rapide du liquide hors des cellules, un rétrécissement des cellules endothéliales et un élargissement des jonctions serrées.
- **Le mannitol** est le choix privilégié.
- La perméabilisation dure **de 30 minutes à 2 heures.**

Drapeau et al (2016)

- Témozolomide **↑ de 3x** si CIA sans OBHE et **↑ de 5x** lorsqu'avec OBHE comparé à l'IV.

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Problématique :

Y a-t-il un bénéfice de l'OBHE avec la chimiothérapie IA sur la réponse lésionnelle?

PICOT	
P	Patients 18-65 ans au CHUS atteint du LPSNC
I	Chimiothérapie IA cérébrale avec ou sans OBHE
C	Chimiothérapie par recirculation systémique
O	Évolution de la/des lésions du LPSNC
T	Entre 1999 et 2018

MÉTHODOLOGIE

Critères d'inclusion:

- Confirmation histologique de LPSNC
- Nouveau Dx de LPSNC
- Échelle de performance de Karnofsky (KPS) > 40
- Lésions du LPSNC mesurables sur les CT+/IRM initiaux

Critères d'exclusion:

- Lymphome systémique
- Patient pédiatrique
- Patients ayant eu des traitements antérieurs
- Rechute chez des patients ayant eu un Tx antérieur autre que la CIAC (Radiothérapie et Chimio IV)

MÉTHODOLOGIE

Variable principale :

- Pourcentage de réduction de la taille des lésions **mesuré en 1D** (mesuré en axiale)

- Massicotte-Tisluck et al (2021)
  - **Les mesures 1D et 2D les plus longues ont toutes deux montré d'excellentes corrélations avec les mesures 3D.**
  - La mesure 1D la plus longue pourrait être utilisée pour le suivi du lymphome primitif du système nerveux central.

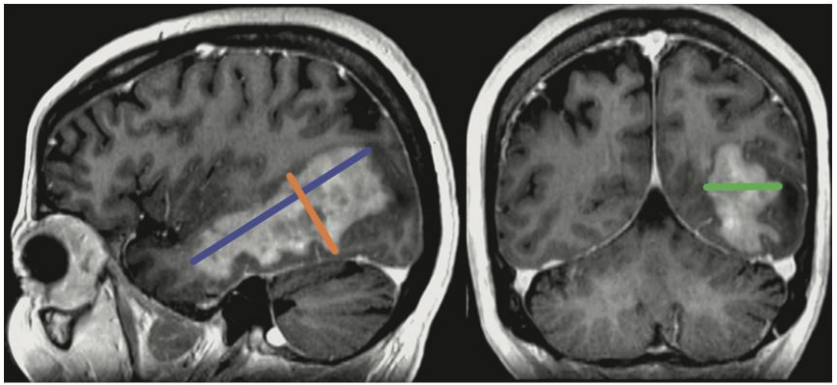


FIG 1. **La ligne bleue représente la plus longue 1D.**
La ligne **orange** est la plus longue longueur perpendiculaire à la ligne bleue ; leur produit représente la 2D.

MÉTHODOLOGIE

Variable principale :

- Pourcentage de réduction de la taille des lésions **mesuré en 1D** (mesuré en axiale)

Intervention :

- Patients avec lésions cérébrales recevant un Tx de CIA avec ou sans OBHE :
  - Tx q4 semaines (1 cycle)
  - IRM de suivi est réalisé pré-Tx q1 mois (la veille du traitement du cycle suivant)

Comparaison des lésions homolatérales et controlatérales avec ou sans OBHE.

TECHNIQUE D'ADMINISTRATION DE CHIMIOTHÉRAPIE INTRA-ARTÉRIELLE

Pré-procédure:

- Absence d'effet de masse significatif à l'IRM qui représente une C-I absolue à l'OBHE.

- Approche transfémorale.
  - Si > 1 vaisseau, alternance de traitement d'un cycle à l'autre.

- Cathéter au niveau C2–C3 pour la **carotide** et C3–C4 pour la **vertébrale**

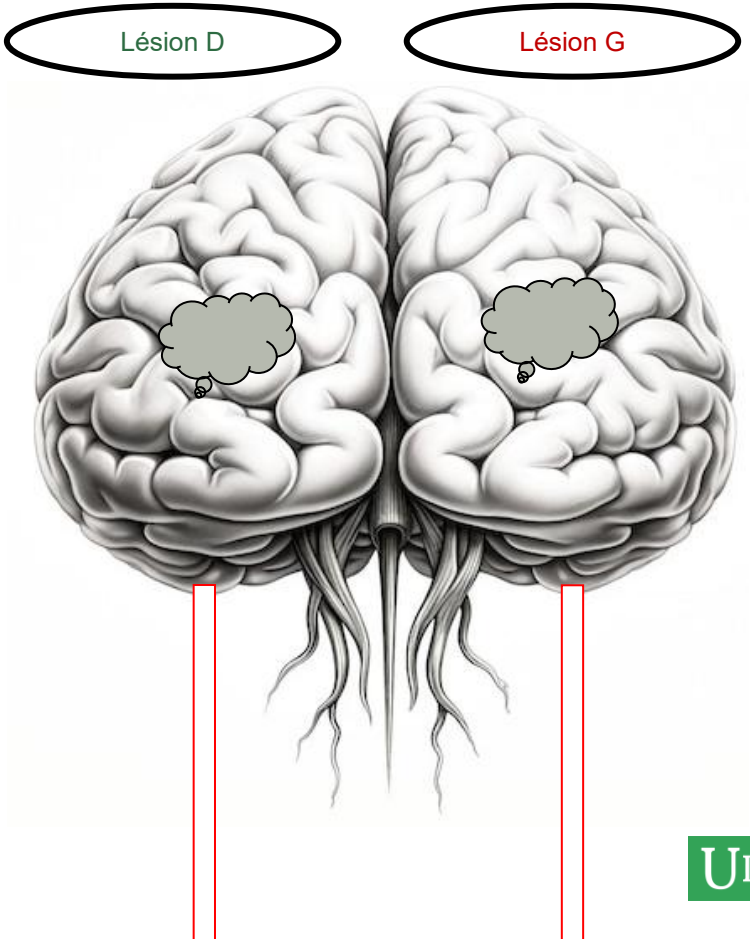
- **Si OBHE : Perfusion de mannitol à haut débit (5 ml/sec) sur 30 secondes.**

- **Chimiothérapie perfusée à débit constant avec un injecteur automatisé calculé**

- Tx q4 sem (1 cycle) pendant 12 cycles après un examen IRM mensuel systématique

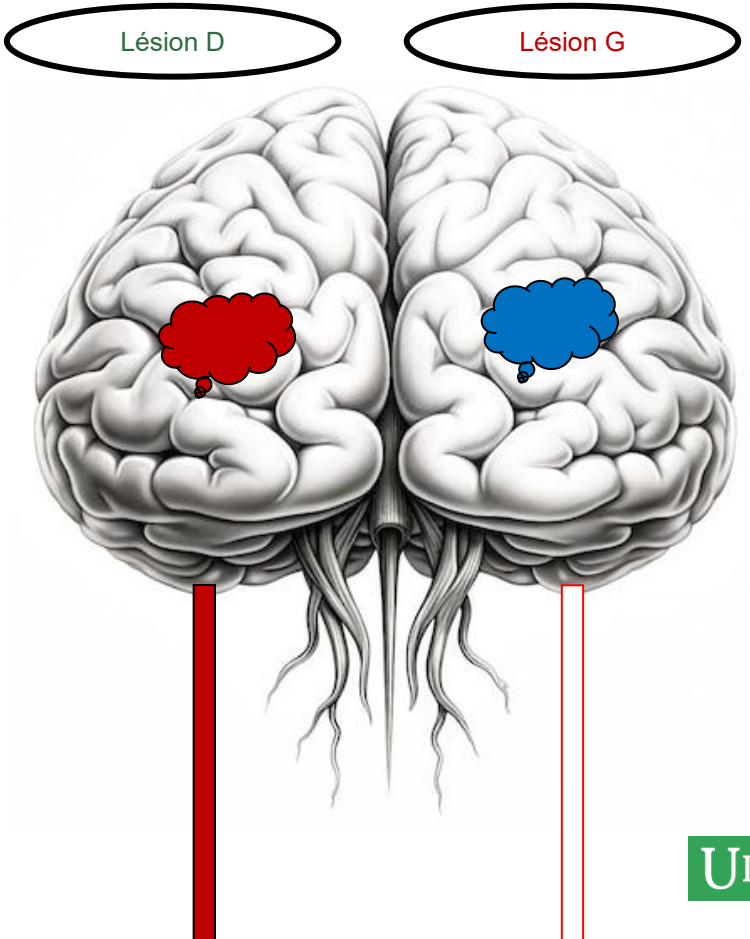
MÉTHODOLOGIE

	Lésion D	Lésion G
1er mois : Tx à D	Homolatéral	Controlatéral

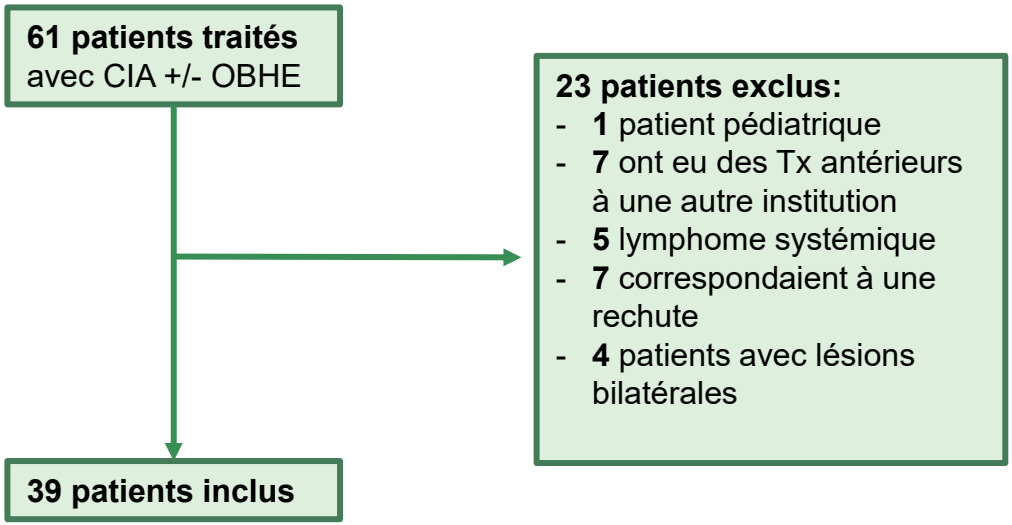


MÉTHODOLOGIE

	Lésion D	Lésion G
1er mois : Tx à D	Homolatéral	Controlatéral



DONNÉES DES PATIENTS



DONNÉES DES PATIENTS

	Homolatéral N=212	Controlatéral N=67
Sexe		
Femme	67 (36%)	19 (30.2%)
Homme	119 (64%)	44 (69.8%)
Age moyen	60.7	61.9
ECOG		
Moyenne	1.86	2.15
Apport Vasculaire		
Carotide D	81 (43.5%)	28 (44.4%)
Carotide G	58 (31.2%)	13 (20.6%)
Postérieur	47 (25.3%)	22 (34.9%)
Ouverture BHE		
Oui	**85** (45.7%)	**36** (57.1%)
Non	**101** (54.3%)	**27** (42.9%)
Meilleure réponse		
CR	146 (78.5%)	55 (87.3%)
PR	30 (16.1 %)	3 (4.8%)
SD	10 (5.4%)	5 (7.9%)

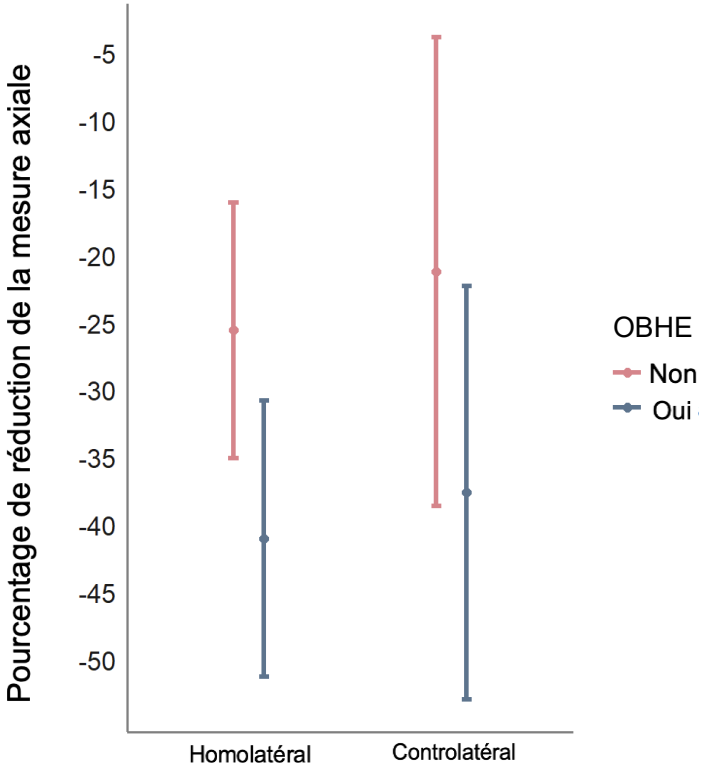
RÉSULTATS

Tableau 1 : Pourcentage moyen de réduction de la mesure axiale par cycle de traitement

	Homolatéral (%)	Controlatéral (%)
Avec OBHE	**-41.02** (-51.26 - -30.77)	**-37.59** (-52.92 - -22.26)
Sans OBHE	**-25.55** (-35.02 - -16.08)	**-21.19** (-38.58 - -3.80)

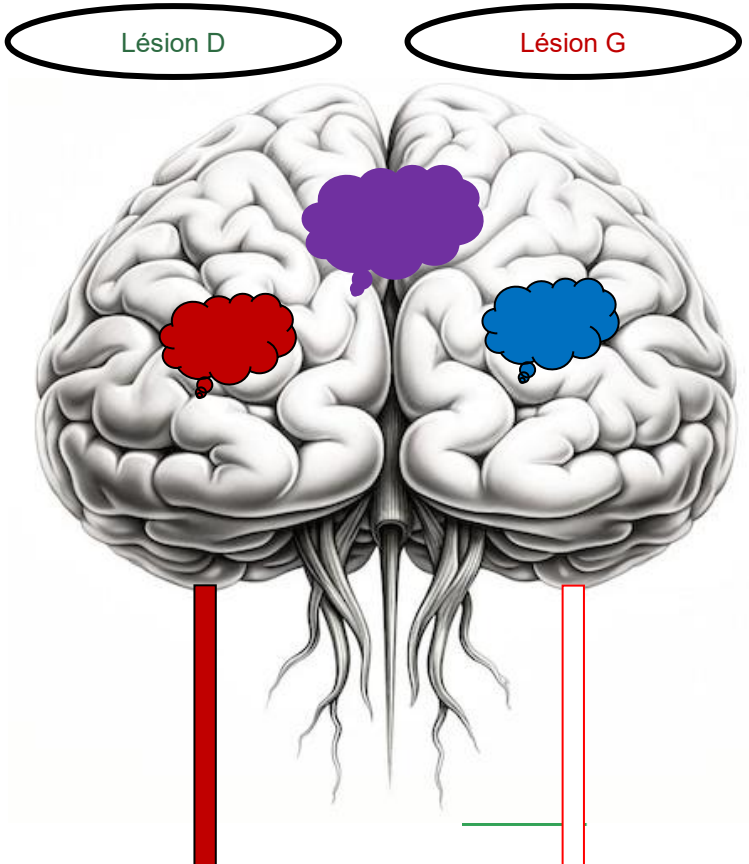
On observe en moyenne une diminution de la mesure axiale de :

- **4.4 % du Tx homolatéral comparativement au controlatéral indépendamment de l'OBHE**
  - Non-statistiquement significative (MD = 4.35 [-14.9 - 23.6] ;p = 0.657).
- **15 % en ayant une ouverture de la BHE indépendamment du côté du traitement**
  - Statistiquement significative (MD = -15.5 [-28.7 - -2.3] ;p = 0.025)



QU'EN EST-IL DES LÉSIONS TRANSGRESSANT LA LIGNE MÉDIANE ?

- **Doit être considéré seul.**
- **On présume une vascularisation mixte avec néovascularisation**
  - On suppose une une certaine latéralisation de la vascularisation, mais de quel côté ?
  - La vascularisation dominante ne suit pas nécessairement la composante dominante
- **Malheureusement, pas assez de lésion pour pouvoir évaluer l'évolution.**



	Lésion D	Lésion G	Lésion bilatérale
1er mois: Tx à D	Homolatéral	Controlatéral	

DISCUSSION

OBHE :

- Améliore significativement la réponse thérapeutique.

Traitement intra-artériel local :

- Pas de supériorité statistique observée par rapport à la recirculation systémique.
- Tendance à une plus grande diminution du Tx IA homolatéral comparativement à la recirculation systémique, sans supériorité statistique (échantillon insuffisant ?).

DISCUSSION

Limites de l'étude : .

- Limitations inhérentes au modèle de recherche.
  - Peu de lésion correspondant au modèle idéal.
  - Le Tx IV est remplacée par la recirculation systémique du Tx IA local.
  - L'impact présumé faible de la recirculation via le cercle de willis.

- Faible nombre de patients correspondants aux critères d'inclusion.
  - Pathologie rare
  - Diminution la puissance statistique et augmente les intervalles de confiance.

CONCLUSION

- Bénéfice thérapeutique démontrée de l'OBHE sur la réduction de taille des lésions.
- Le Tx intra-artériel local semble procurer un meilleur bénéfice thérapeutique, sans qu'il y ait une différence statistique significative observée (taille de l'échantillon).

Perspective future :

- Intéressant de concevoir des études prospectives multicentriques pour comparer correctement les traitements IV et intra-artériel local avec OBHE.

BIBLIOGRAPHIE

- Drapeau A, Fortin D. Chemotherapy Delivery Strategies to the Central Nervous System: neither Optional nor Superfluous. Curr Cancer Drug Targets. 2015;15:752-768.
- Fortin D, Desjardins A, Benko A, Niyonsega T, Boudrias M. Enhanced chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood-brain barrier disruption in malignant brain tumors: The Sherbrooke experience. Cancer. 2005;103(12):2606-2615. doi:10.1002/cncr.21112.
- Charest G, Sanche L, Fortin D, et al. Glioblastoma treatment: bypassing the toxicity of platinum compounds by using liposomal formulation and increasing treatment efficiency with concomitant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.054
- Kuitunen H, Tokola S, Siniluoto T et al. Promising treatment results with blood brain barrier disruption (BBBD) based immunochemotherapy combined with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). J Neurooncol. 2017 Jan;131(2):293-300.
- Neuwelt, E.A.; Frenkel, E.P.; D'Agostino, A.N et al, C.I. Growth of human lung tumor in the brain of the nude rat as a model to evaluate antitumor agent delivery across the blood-brain barrier. Cancer Res., 1985, 45, 2827-2833.
- Neuwelt E a, Goldman DL, Dahlborg S a, et al. Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: prolonged survival and preservation of cognitive function. J Clin Oncol. 1991;9(9):1580-1590. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875220.
- Newton HB. Intra-Arterial Chemotherapy of Primary Brain Tumors. Curr Treat Options Oncol. 2005;(6):519-530.
- Newton, H.B.; Slivka, M.A.; Stevens, C.L.; Bourekas, E.C.; Christoforidis, G.A.; Baujan, M.A.; Chakeres, D.W. Intra-arterial carboplatin and intravenous etoposide for the treatment of recurrent and progressive non-GBM gliomas. J. Neurooncol., 2002, 56, 79- 86.
- Pardridge WM. Targeting neurotherapeutic agents through the blood-brain barrier. Arch Neurol 2002; 59: 35-40.
- Rapoport, S.I.; Hori, M.; Klatzo, I. Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. Am. J. Physiol., 1972, 223, 323-331.
- Schuster, J.M.; Friedman, H.S.; Archer, G.E.et al. Intraarterial therapy of human glioma xenografts in athymic rats using 4-hydroperoxycyclophosphamide. Cancer Res., 1993, 53, 2338-2343
- Stupp R, Mason W, van de Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 987-996.
- Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. Clin Cancer Res 2000; 6: 2585-2597.