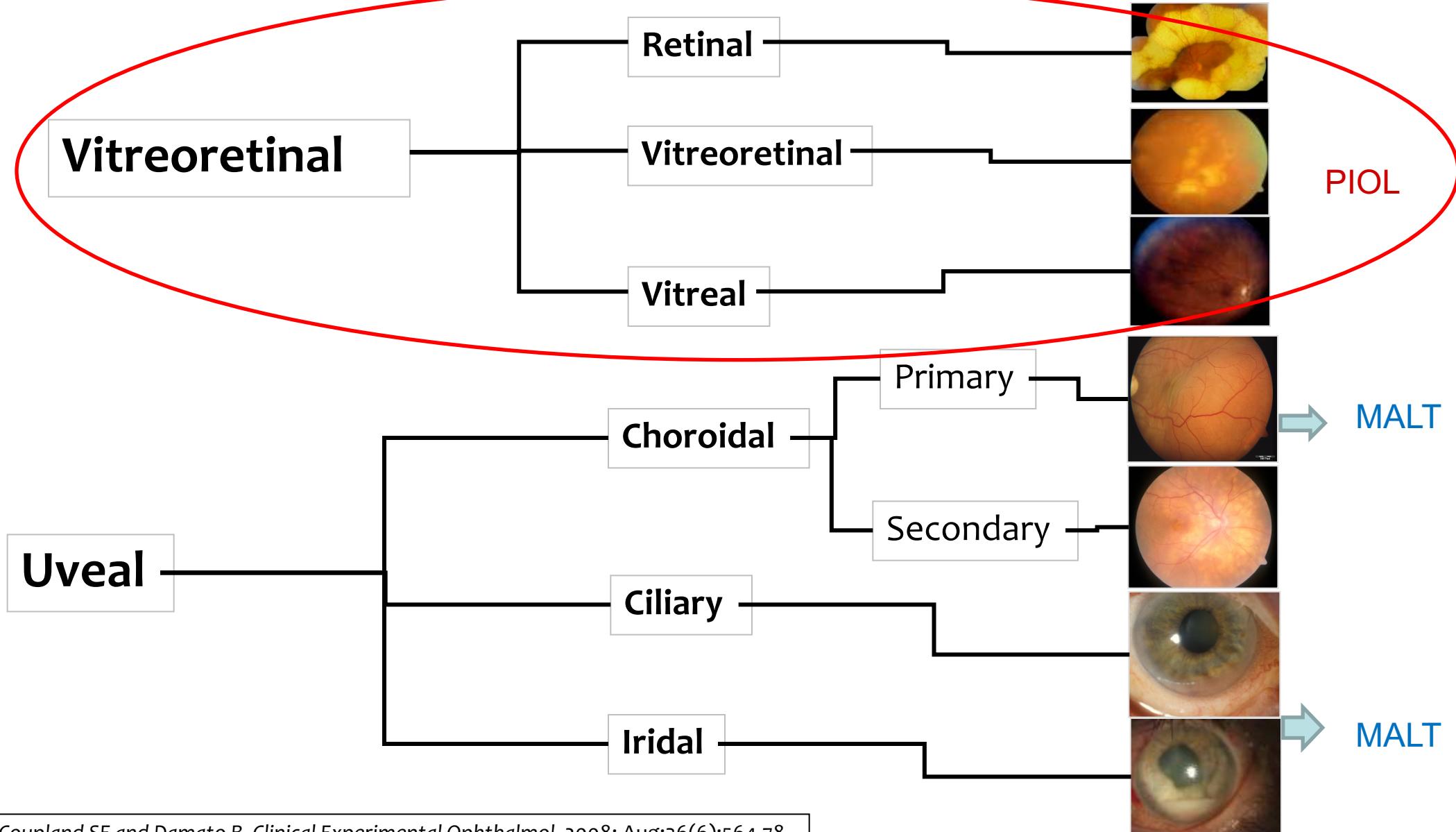


IntraOcular Lymphoma



***Pr Nathalie Cassoux MD, PhD
Institut Curie
University Paris 5 Descartes,
Paris, France***

Classification



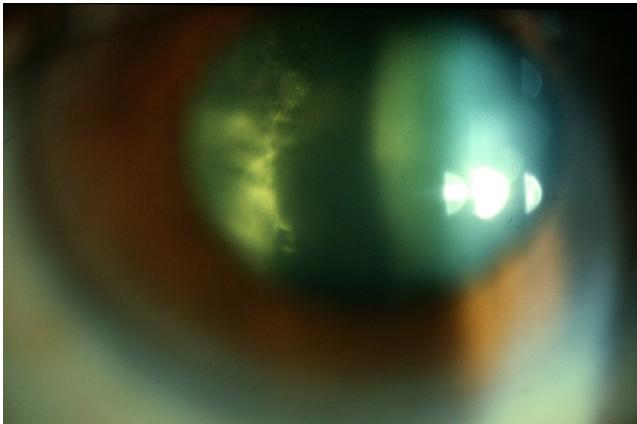
PCNL / PVRL

- PVRL est un sous groupe des lymphomes cérébraux primitifs qui sont rares, avec une incidence de 0.047 cas pour 100,000 personnes/an. (*Levasseur SD et al., JAMA Ophthalmol. 2013;131(1):50–55*)
- Selon les études des neurologues 15% des patients atteint de PCNL patients ont une atteinte oculaire. Par contre, plus de 50% des patients atteints d'un PVRL vont développer une atteinte cérébrale. (*Reichstein D. Curr Opin Ophthalmol. 2016*)
- **PVRL est donc très rare < 20 nouveaux patients/an dans la base nationale LOC**
- **De ce fait**
 - **La quasi-totalité des études sont retrospectives avec peu de patients**
 - **Les patients atteints de la forme oculaire isolée sont mélangés avec les patients atteints de la forme cérébrale**
 - **L'évaluation de la réponse oculaire aux traitements est imprécise (absence de critères de réponse objectif et non opérateur dépendant)**

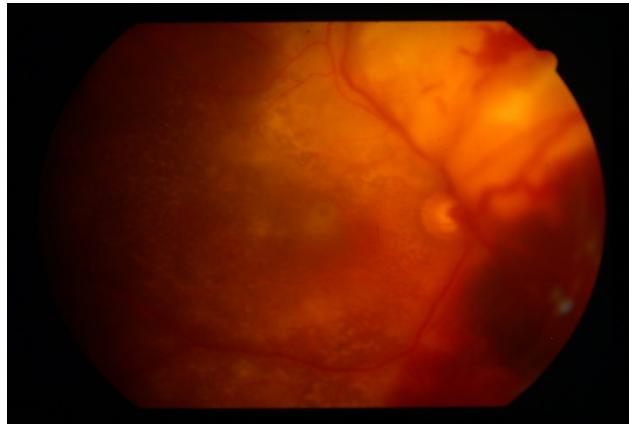
L'atteinte oculaire est une infiltration de cellules tumorales (pas de cible)

- 3 présentations cliniques différentes compliquent l'évaluation

Forme vitrénne



vitreoretinal



retinal



Cytokines IL10/IL6
Diagnostic vitrectomy
Good visual prognosis

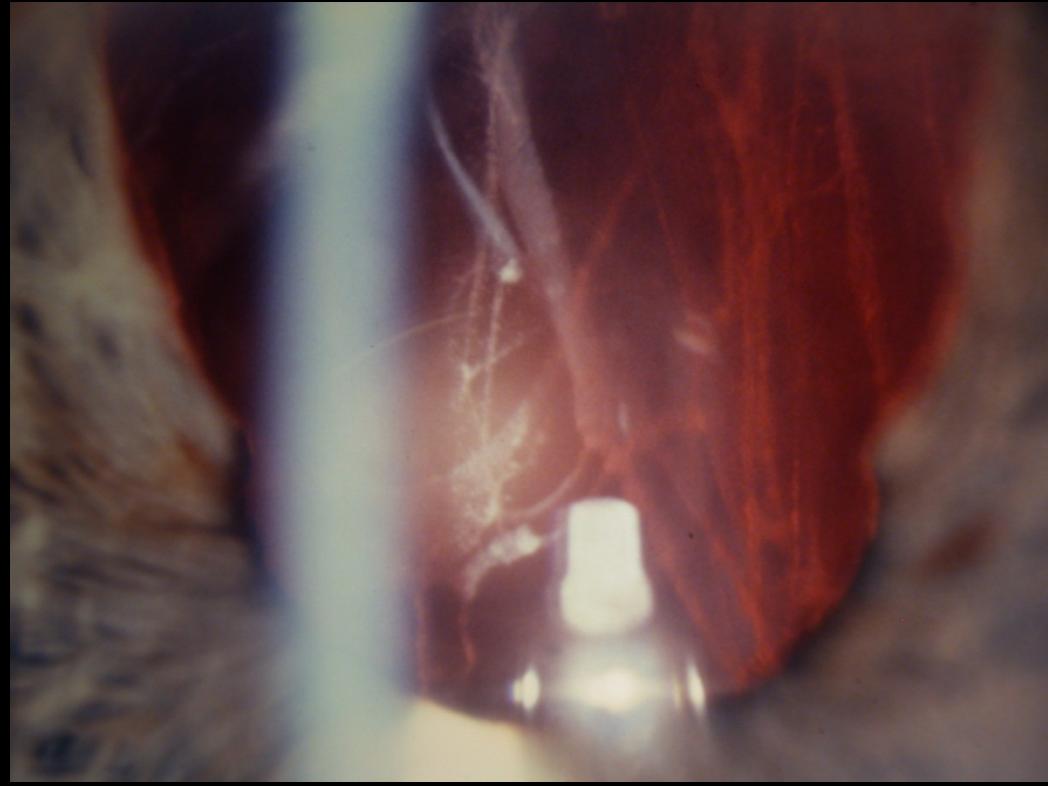
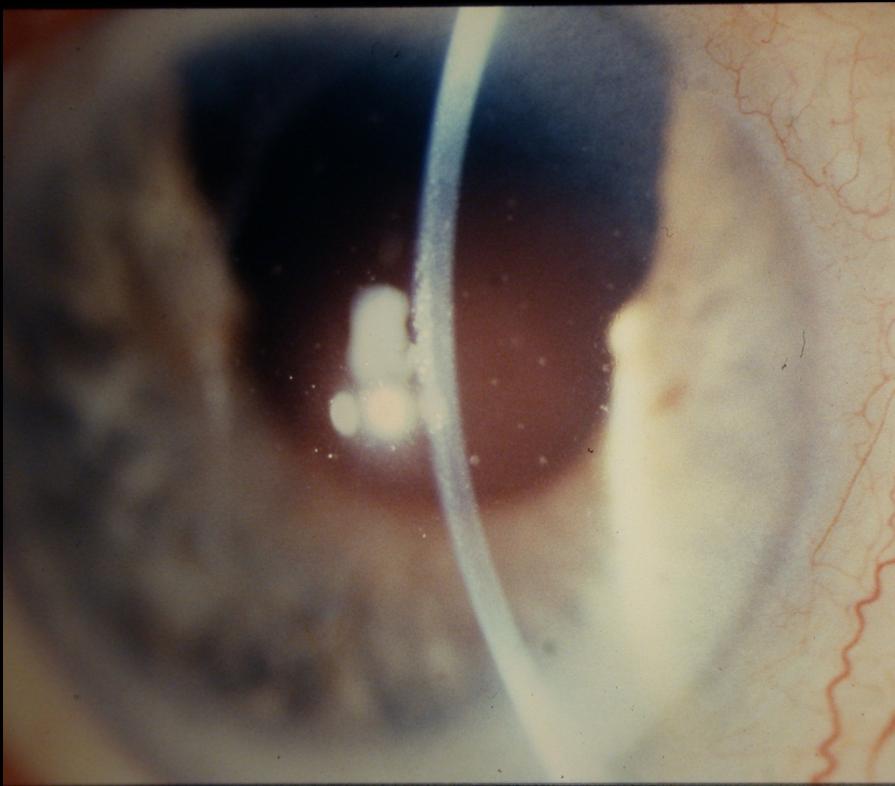


Cytokines IL10/IL6
Diagnostic vitrectomy
Variable visual
prognosis

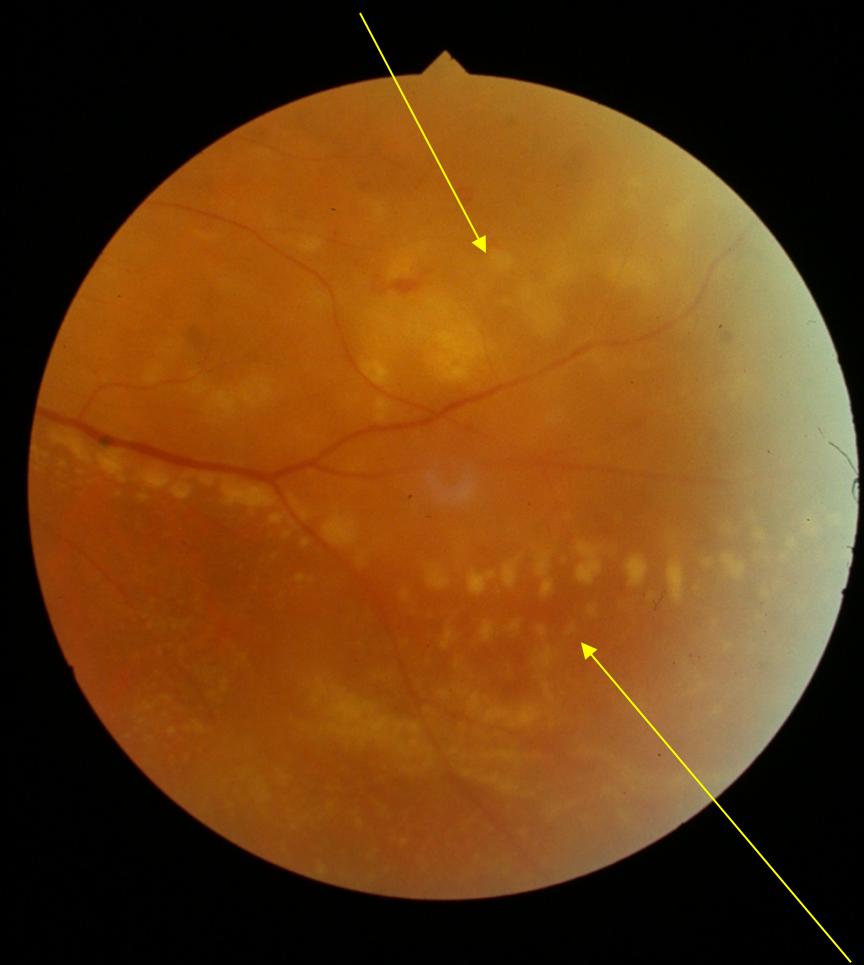


Cytokines negative
Retinal biopsy
Variable VP

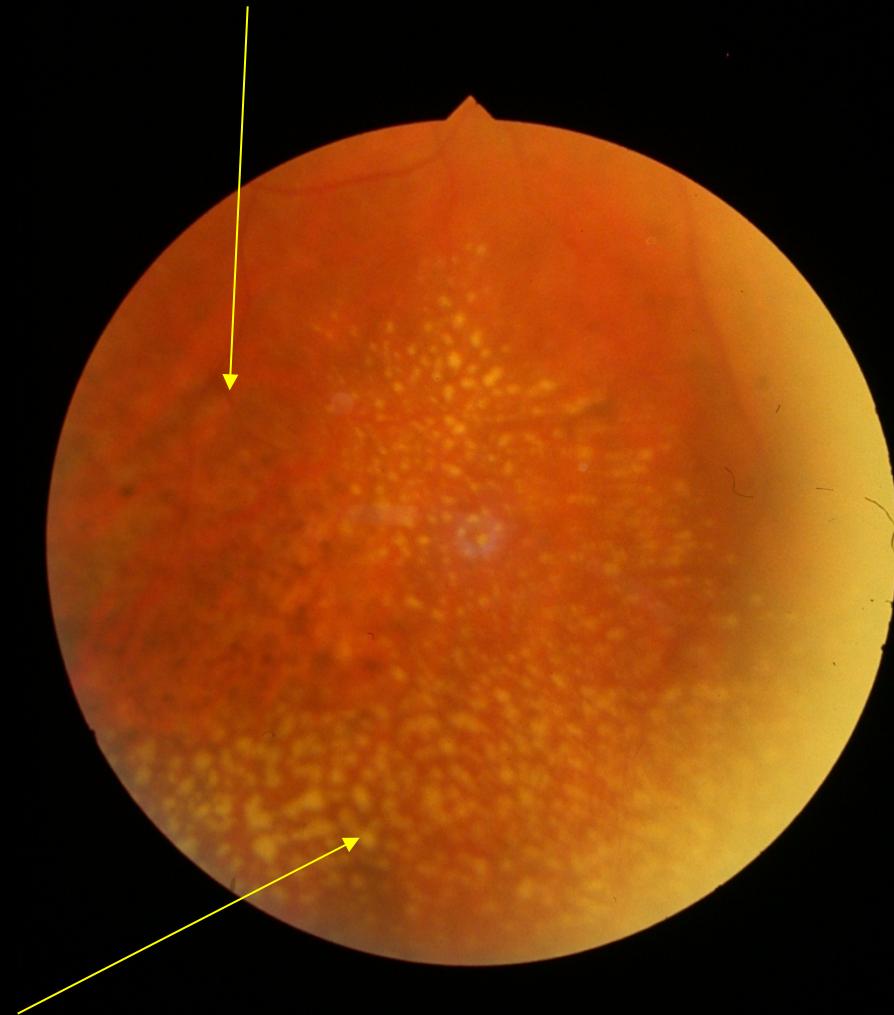
Atteinte vitrénne est cotée en +



Retinal infiltration



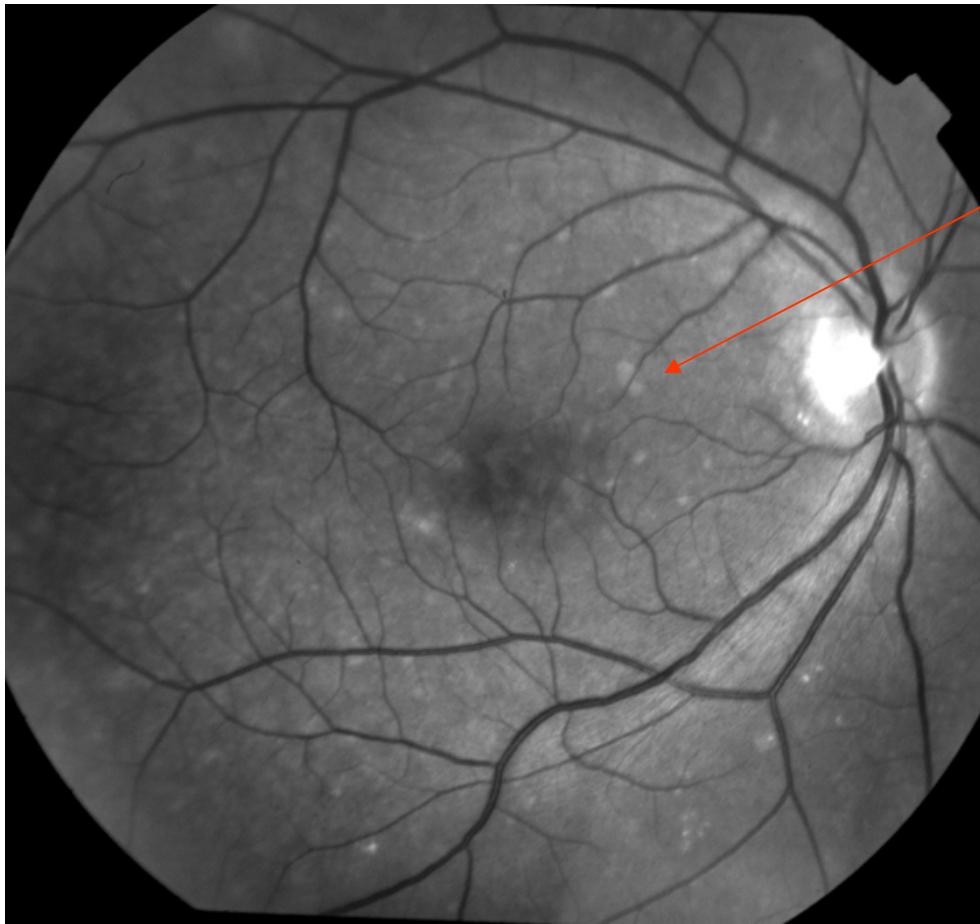
RPE disturbances



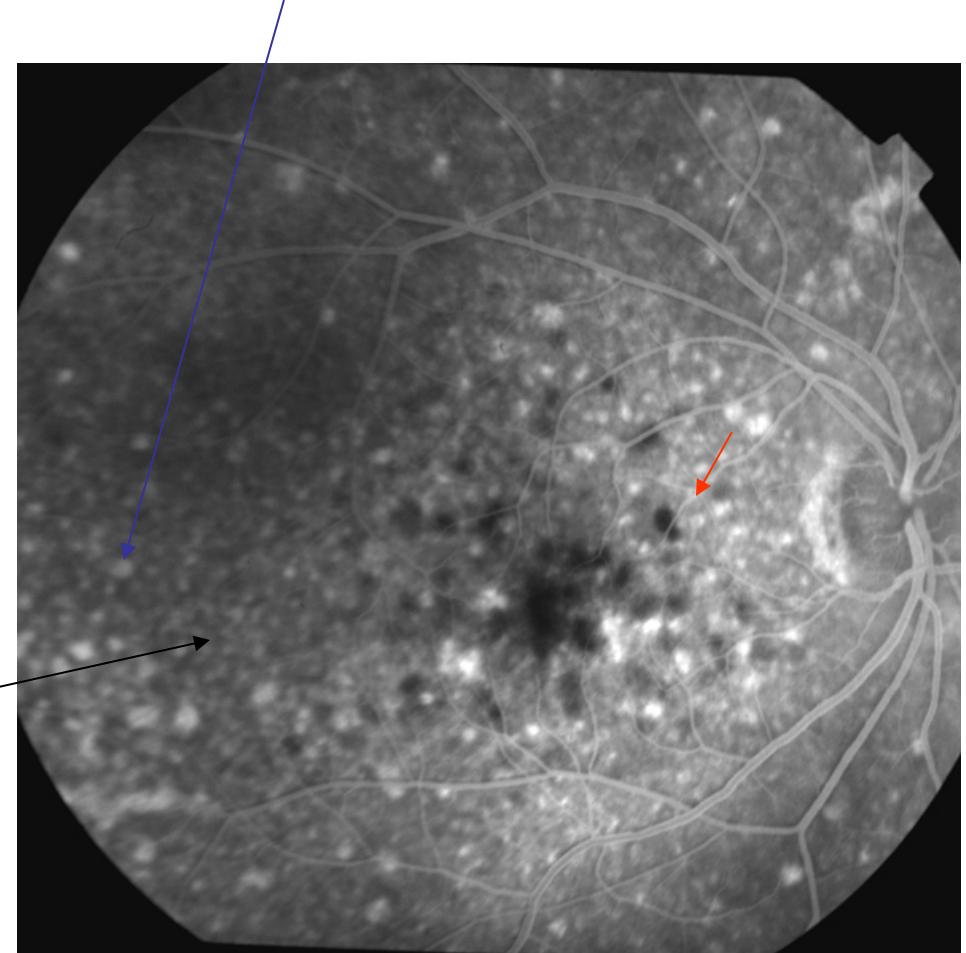
Sub retinal infiltrates

Fluorescein angiography

- RPE disturbances with pigment migrations, atrophic lesions (**windows defects**) associated with **round hypofluorescent lesions (fluo blockade)** = **highly suggestive** (*Chan IOVS 2005*)
- **Hyperreflective lesions on OCT at the level of RPE**
- **Predictive value >80%** (*Fardeau C, Lee CP, Merle-Béral H, Cassoux N, Bodaghi B, Davi F, Lehoang P. Am J Ophthalmol. 2009 May;147(5):886-94*)

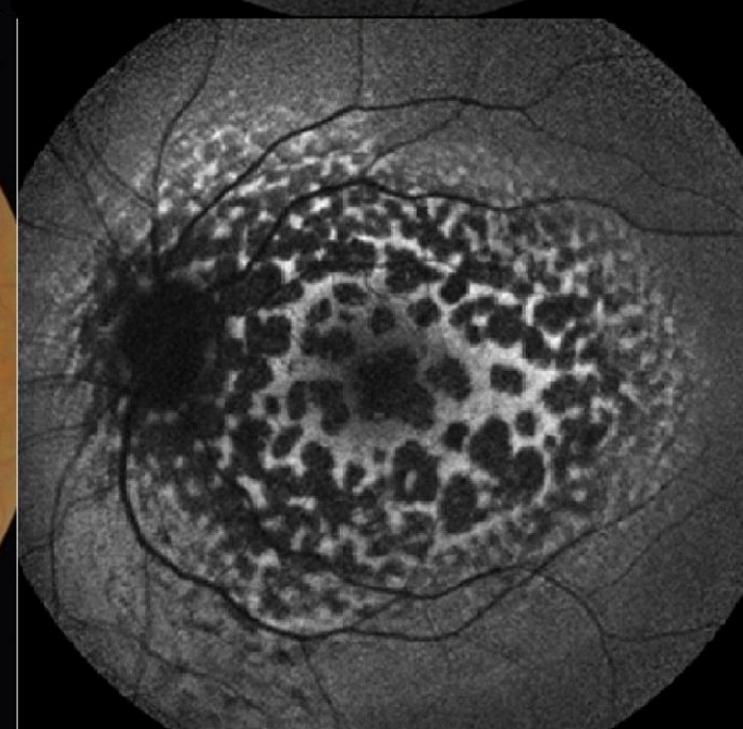
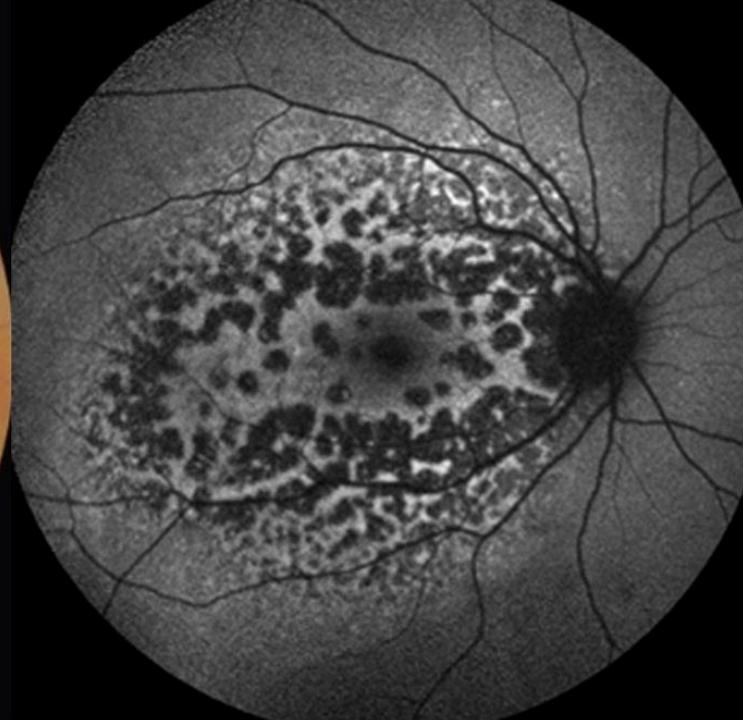


Active lesions (dark spots)



Scars (window defects)

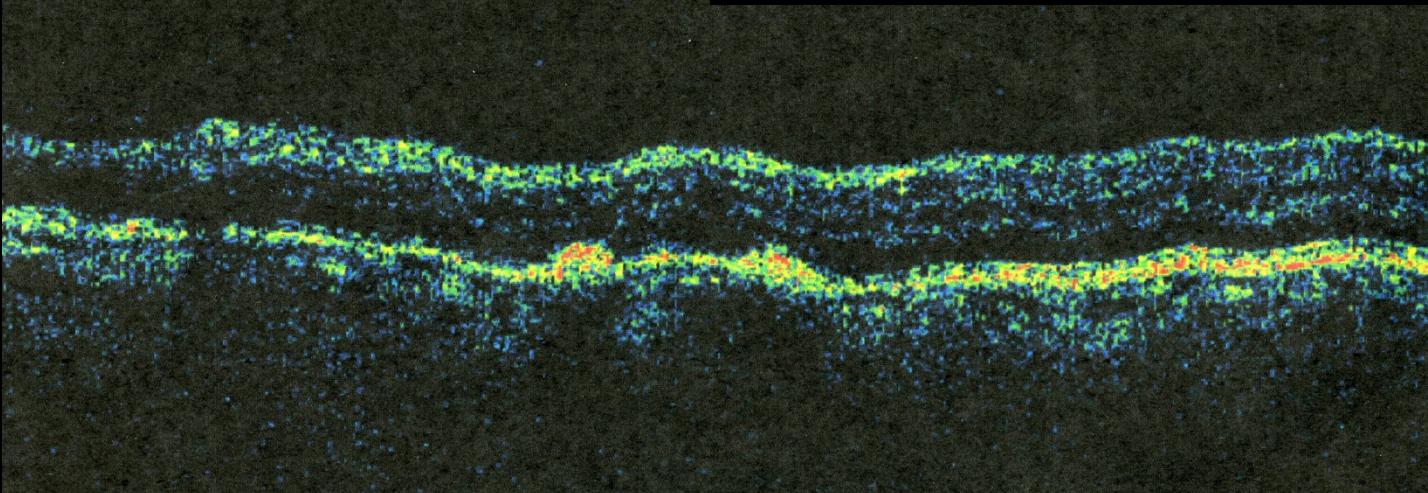
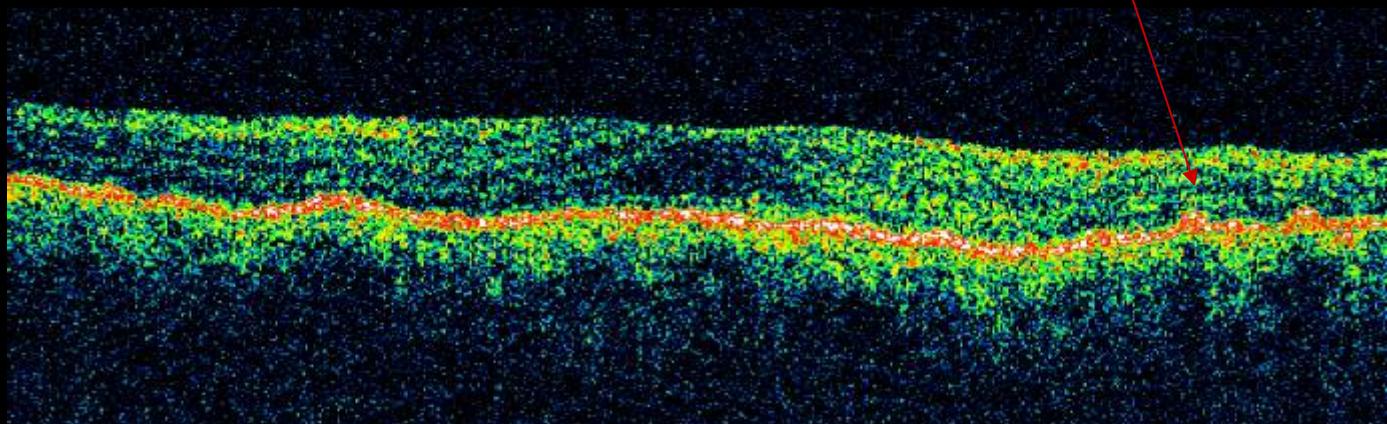
Leopard skin = lymphoma





Courtesy Narsing Rao

OCT hyper reflective lesions at the level of RPE



Traitemen^t du PVRL

- Pas de consensus sur l'atteinte oculaire isolée
- European Association for Neuro-Oncology Task Force on Primary CNS Lymphoma. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):
- No evidence on bibliography analysis of superiority of systemic vs local treatment in isolated ocular involvement

Traitements locaux (injection intraoculaire de MTX) ou radiothérapie

- PVRL isolé
 - Groupes européen dont France^{1,2}:
 - Traitement systémique identique aux formes cérébrales (systemic CT ± consolidation)
 - **IVT** de methotrexate si CI, patients agé seul ou associé à du MTX systémique
 - US teams^{3,4}:
 - **Unilaterale**: traitement local **IVT**
 - **Bilateral**: **IVT** ± associé à un traitement systémique

¹ Hoang-Xuan et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. Lancet Oncol 2015

² Fox et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. BJO 2018

³ Grimm et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. Ann Oncol 2007

⁴ Frenkel et al. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. BJO 2018

Comment faire mieux

- 1- De gros progrès ont été fait sur l'établissement du diagnostic
- 2- établir des critères de réponses cliniques fiables et non observateur dépendant
- 3- faire des études prospectives multicentriques

Traitemet local

- Methotrexate IVT^{1,2}
 - 400 µg/0.1ml
 - twice a week for 4 weeks
 - weekly for 8 weeks
 - monthly for 9 months
 - = 25 IVT = many IVT
 - Increased local toxicity
 - Not easy for patient potentially unfit for systemic treatment

¹Fishburne et al. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. Arch Ophthalmol 1997

²Smith et al. Role of Intravitreal Methotrexate in the Management of Primary Central Nervous System Lymphoma with Ocular Involvement. Ophthalmology 2002

Monitoring PIOL treatment

Baseline

IL10 measurement before treatment
Clinical exam

Smith JR Ophthalmology 2002

Induction course
IVT MTX 400microg/0,1ml twice a week 4 weeks

IL10 post induction

IL10 post \geq baseline

Partial response

Complete response

IL10 $<$ 50% baseline

IL10 $<$ 10pg/ml

resistance

Rituximab 1 mg

IVT once a week 4 weeks

Reevaluation IL10

Stop survey

Critères de réponse

Réponse complète

- IL 10 négative (si positive à baseline)
- Réponse clinique
- Angio fluo disparition des zones hypo fluo
- OCT disparition des infiltrats hyperréflectifs

Réponse partielle

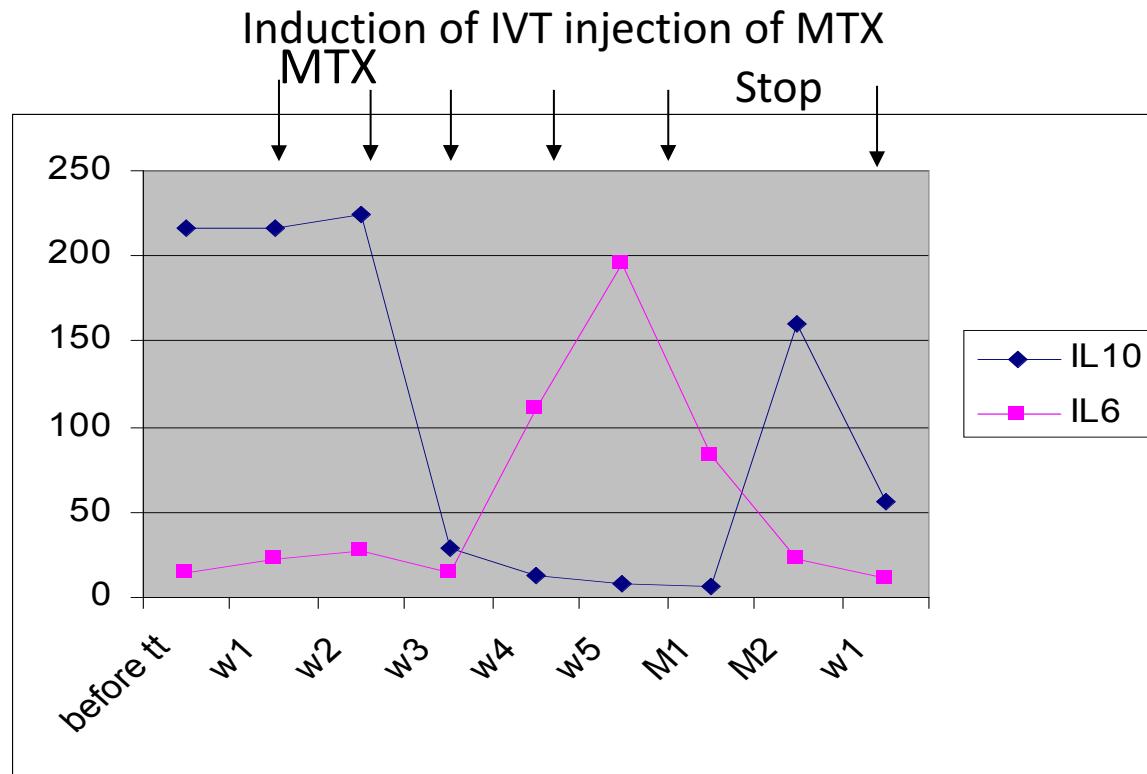
- IL10<50% /baseline
- Réponse clinique ?
- Réponse angio (régression mais persistance de zones hypo)
- OCT idem

rechute

- Augmentation de l'IL10 par rapport au dernier contrôle
- Réapparition de signes cliniques
- Réapparition de zones hypo en angio fluo
- OCT lésions hyper réflective

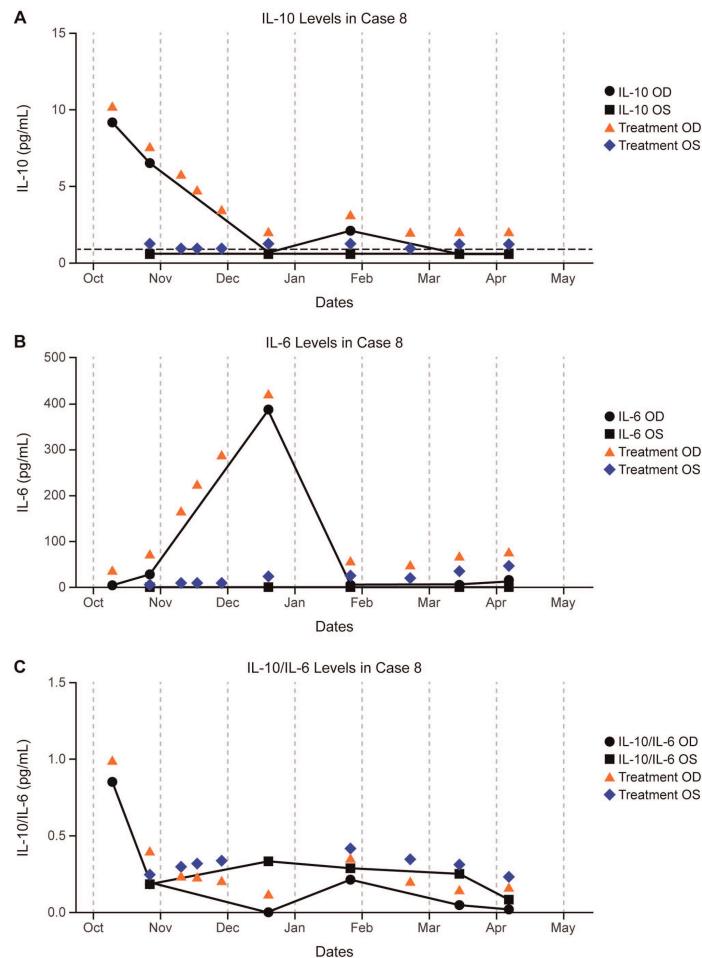
Cytokine monitoring

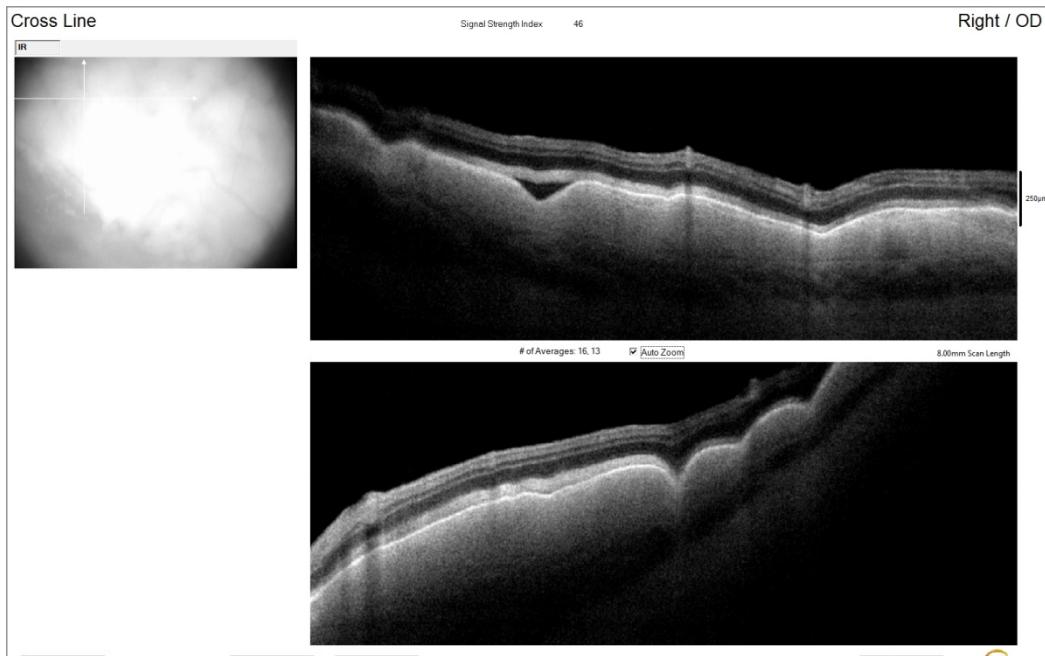
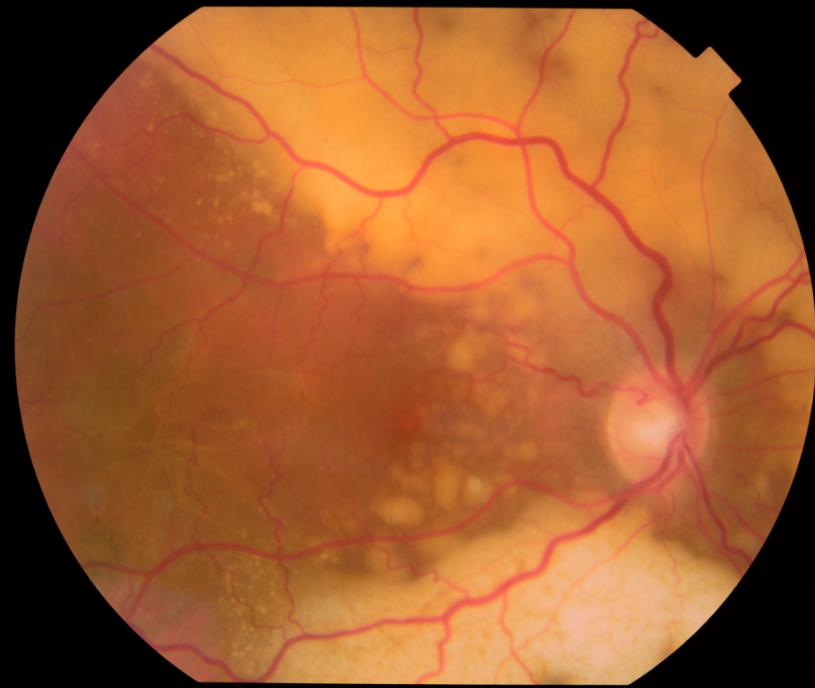
- Follow IL-10/IL-6 in AH

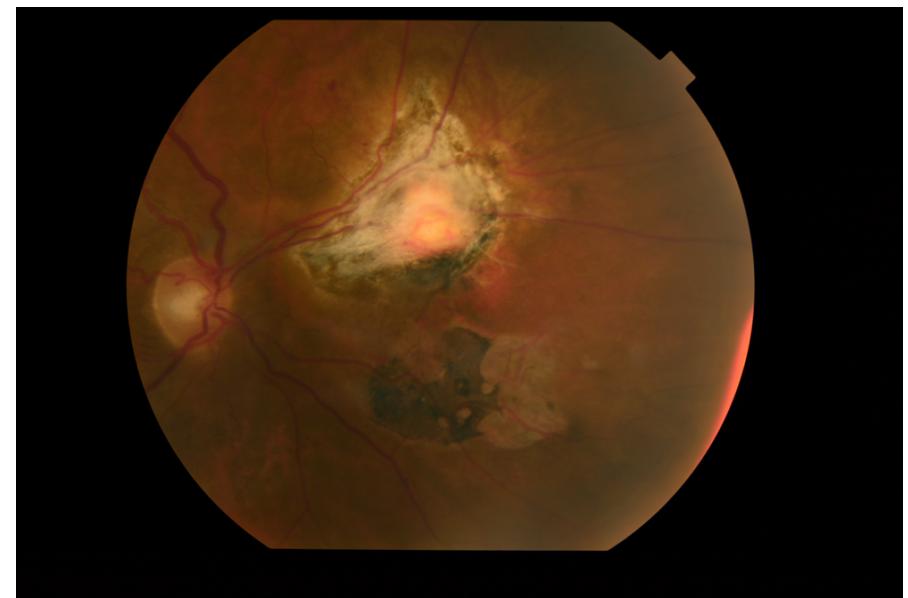
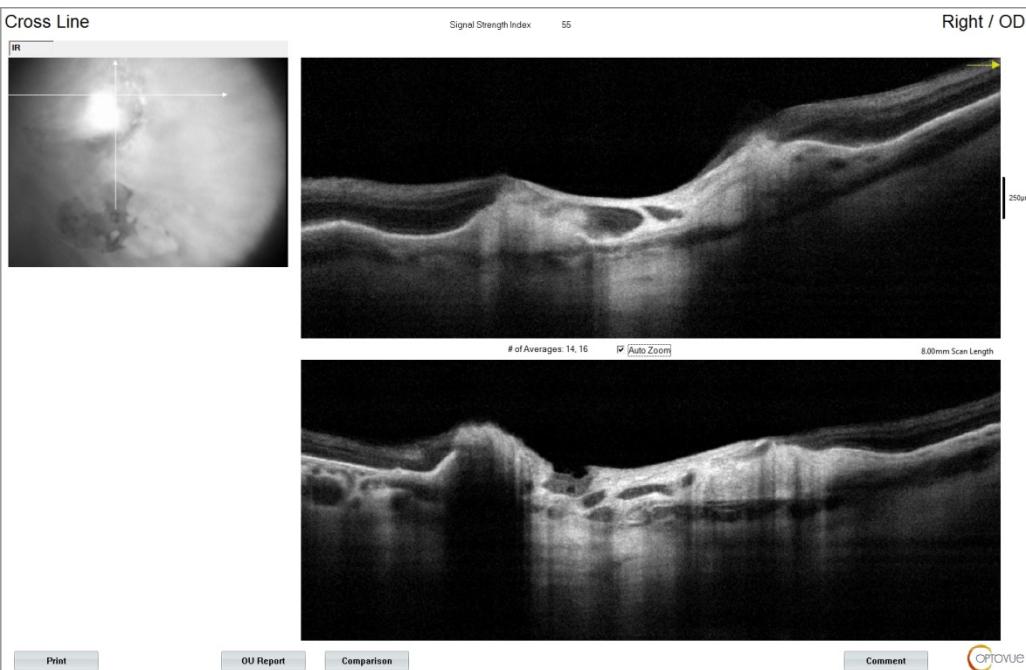


Effect of Intravitreal Methotrexate and Rituximab on Interleukin-10 Levels in Aqueous Humor of Treated Eyes with Vitreoretinal Lymphoma

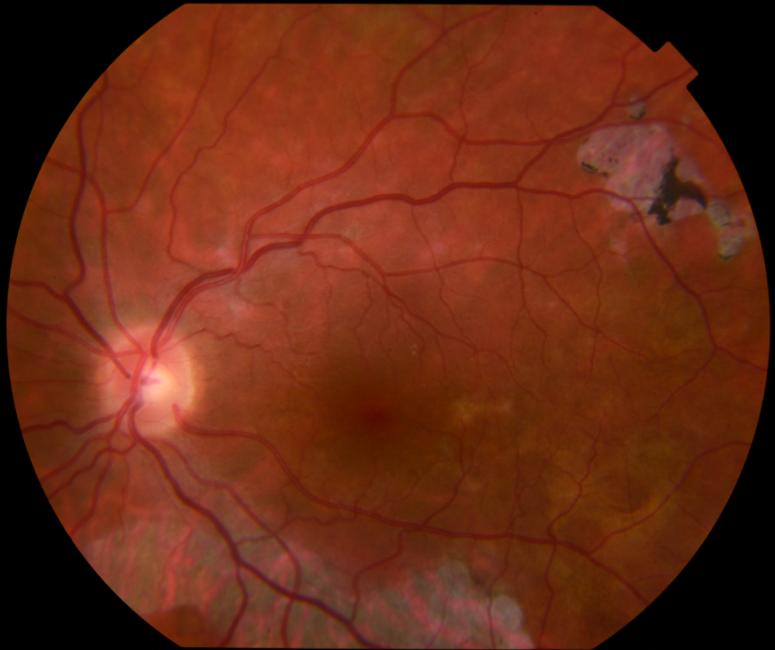
Harish Raja¹, Melissa R. Snyder² et al, Jose S. Pulido PLOSone 2013







Right



relapse



conclusion

- L'atteinte oculaire PVRL est rare ce qui rend difficile les études prospectives (mais pas impossible)
- Il est nécessaire de favoriser les groupes de travail internationaux pour définir des critères de réponse objectif
- Pour les essais incluant les lymphomes cérébraux et les atteintes oculaires, il faut que l'état oculaire soit évalué objectivement