

Leucémie lymphoïde chronique

Formes particulières

Dr Moez Medhaffar

Tunis le 11 Avril 1014

Journée scientifique de la STH

Introduction

LLC maladie incurable

Complications au cours de l'évolution:

Syndrome de Richter

Cytopénies auto-immunes: AHAI/PTAI ...

Syndrome de Richter

Maurice Richter, *American J Pathol 1928*

Transformation vers un lymphome agressif: +++

- Ganglionnaire
- Organe
- Médullaire

Transformation vers maladie de Hodgkin: rare

Syndrome de Richter

Plusieurs mécanismes:

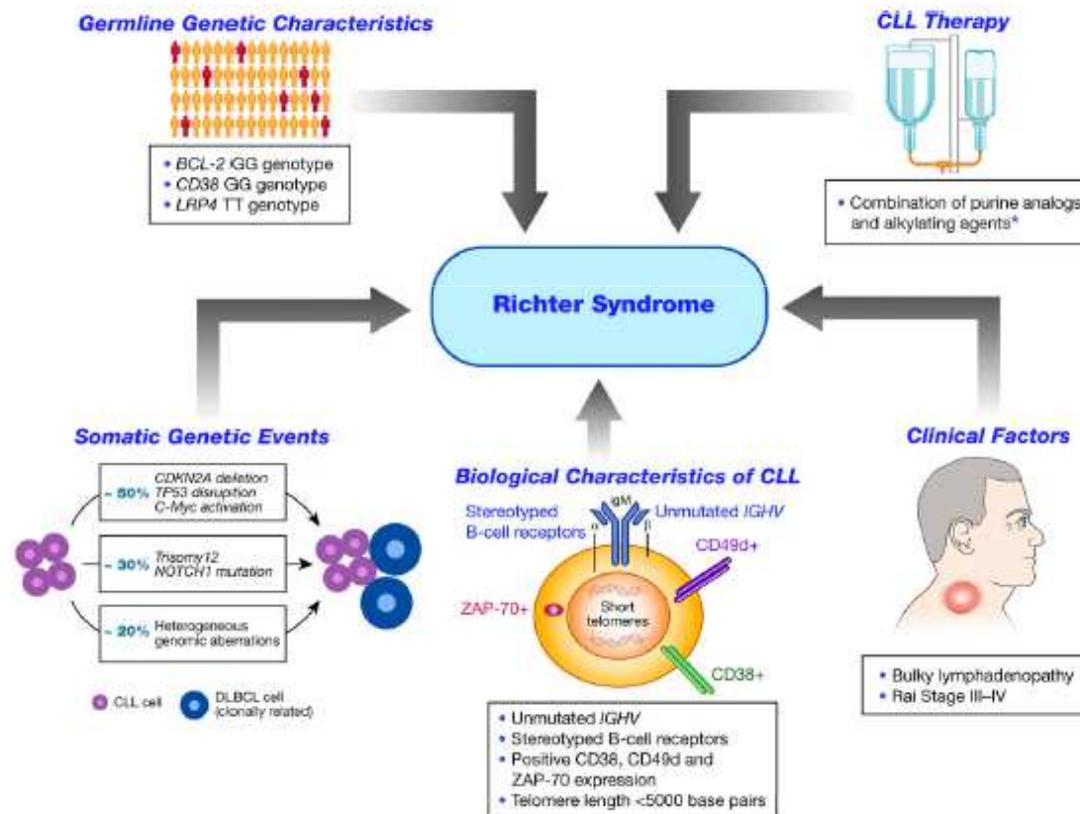


Figure 1. Risk factors associated with development of Richter syndrome in patients with CLL. *Data on the role of CLL therapy are controversial, with some studies suggesting they are contributory to the development of RS in CLL patients, and other studies suggesting not (see text for details). ZAP-70, ζ-associated protein-70.

Syndrome de Richter

Prévalence variable de 1 à 10.7%

Médiane de survenue: 1,9 à 2,7 ans

Des cas de transformations plus précoces

Table 1. Summary of retrospective studies describing the prevalence of RS in patients with CLL

Reference	Study period	Cohort restricted to newly diagnosed CLL patients	No. of CLL patients	No. of patients with biopsy-proven RS	Median follow up of CLL, years	Prevalence of RS (%)	Median time to development of RS, years (range)
4	1984-1994	No	1011	18	NR	1	NR
7	1975-2005	No	3988	148	NR	3.7	NR
20	1996-2006	No	185	17	4	9.1	1.9 (0-6.8)
18	1969-2007	No	465	24	NR	5	5 (0, 1-21)
21	NR	No	783	69	3.5	8.8	1.9 (NR)
19	2004-2010	No	149	16	3.5	10.7	2.7 (0-6.5)
2	2000-2011	Yes	1641	37	4	2.1	1.8 (0-11.7)

Syndrome de Richter

Diagnostic:

Biopsie exérèse du ganglion

>> biopsie à l'aiguille sous scanner

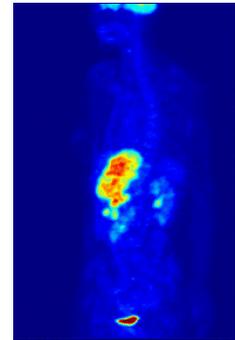
Intérêt du PET/CT pour choisir le ganglion
(SUV threshold of 5)

Etude histologique et immuno-histochimique

Etude du lien de clonalité entre le LR et la LLC:

IgH, TP53, C-myc ...

(Clonally related: 80%, Clonally unrelated:20%)



Syndrome de Richter

Difficulté pour stadifier:

intérêt du PET/CT

Difficulté d'interpréter: LDH, OMS

Syndrome de Richter

Pronostic: mauvais

- Etat général
- Age du patient (possibilité d'intensification)
- Nombre de lignes antérieures
- Etude de la clonalité:
 - si pas de lien de clonalité:
 - Survie médiane de 62,5 mois
 - si lien de clonalité:
 - Survie médiane de 14,2 mois

Syndrome de Richter

Pronostic: mauvais

Etude de clonalité: examen non de routine

Score pronostic: *Tsimberdiou J Clin Oncol 2006*

Syndrome de Richter

Score pronostic:

1- PS >1

2- LDH > 1,5Nle

3- Plaquettes < 100.000/mm³

4- ggl > 5 cm

5- Traitements antérieurs (LLC) > 1

Risque faible: 0-1 point

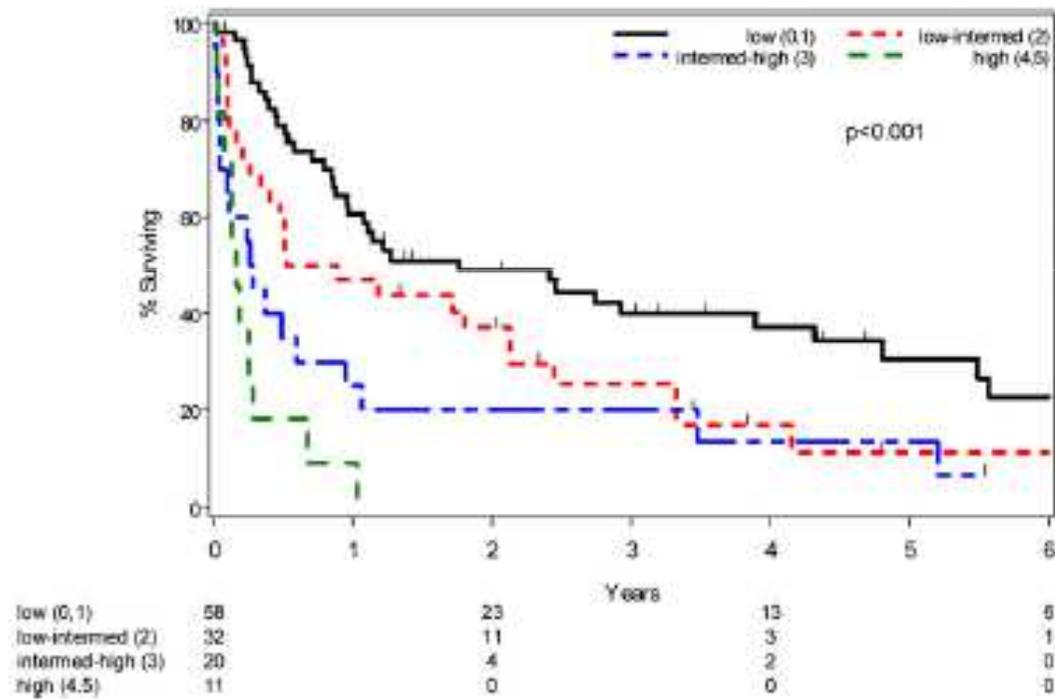
Risque intermédiaire-faible: 2 points

Risque intermédiaire-élevé: 3 points

Risque élevé: 4-5 points

Tsimberdiou, J Clin Oncol 2006

Syndrome de Richter



Tsimberdiou, J Clin Oncol 2006

Syndrome de Richter

R-CHOP

R-DHAP/R-ICE

Allogreffe: SG à 3 ans = 75%

Vs (non randomisée)

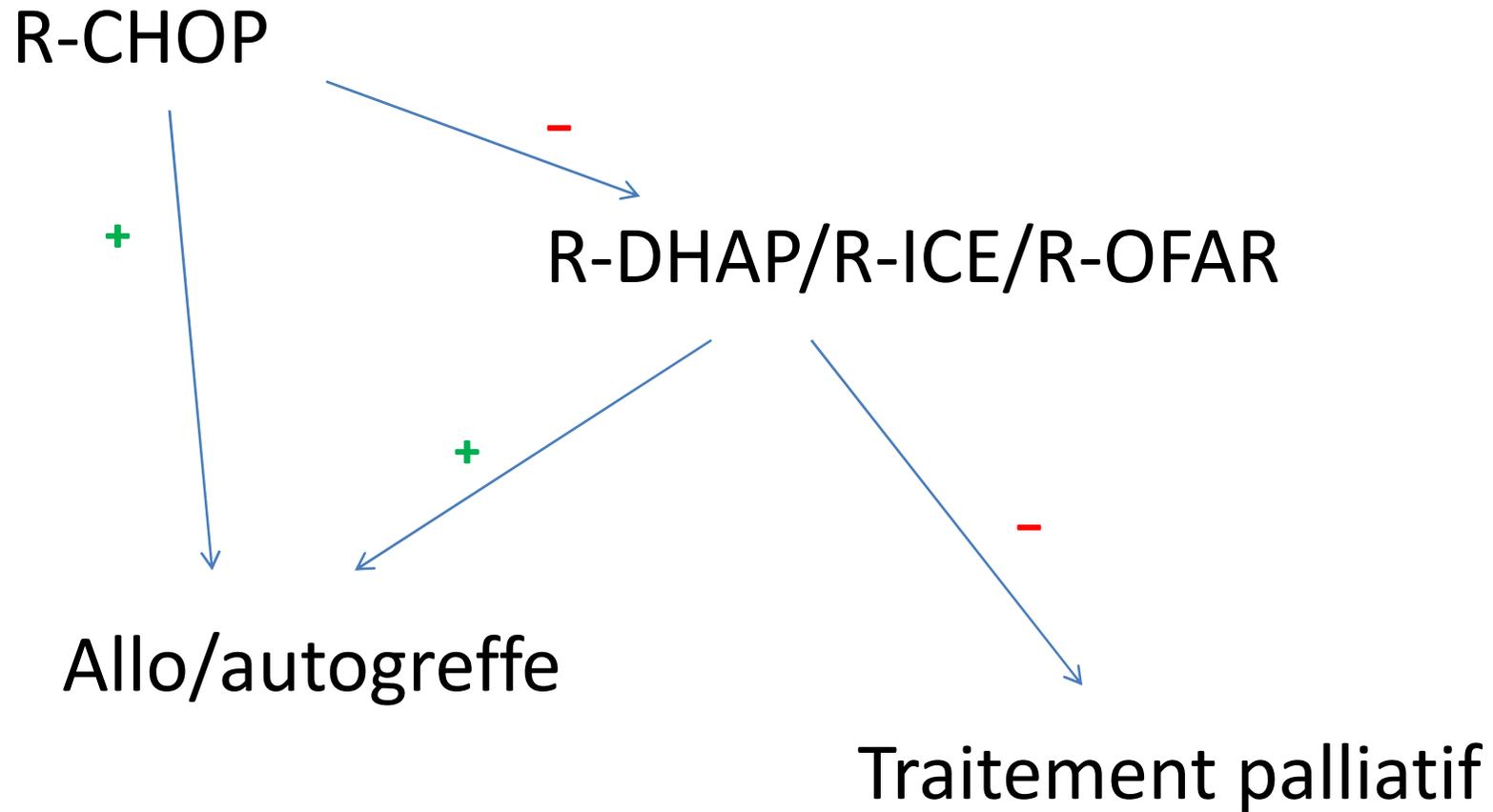
Pas d'allogreffe: SG à 3 ans = 27%

J Clin Oncol 2006

Autogreffe: SG à 3 ans = 59%

Registre EBMT , J Clin Oncol 2012

Syndrome de Richter



Syndrome de Richter

blood

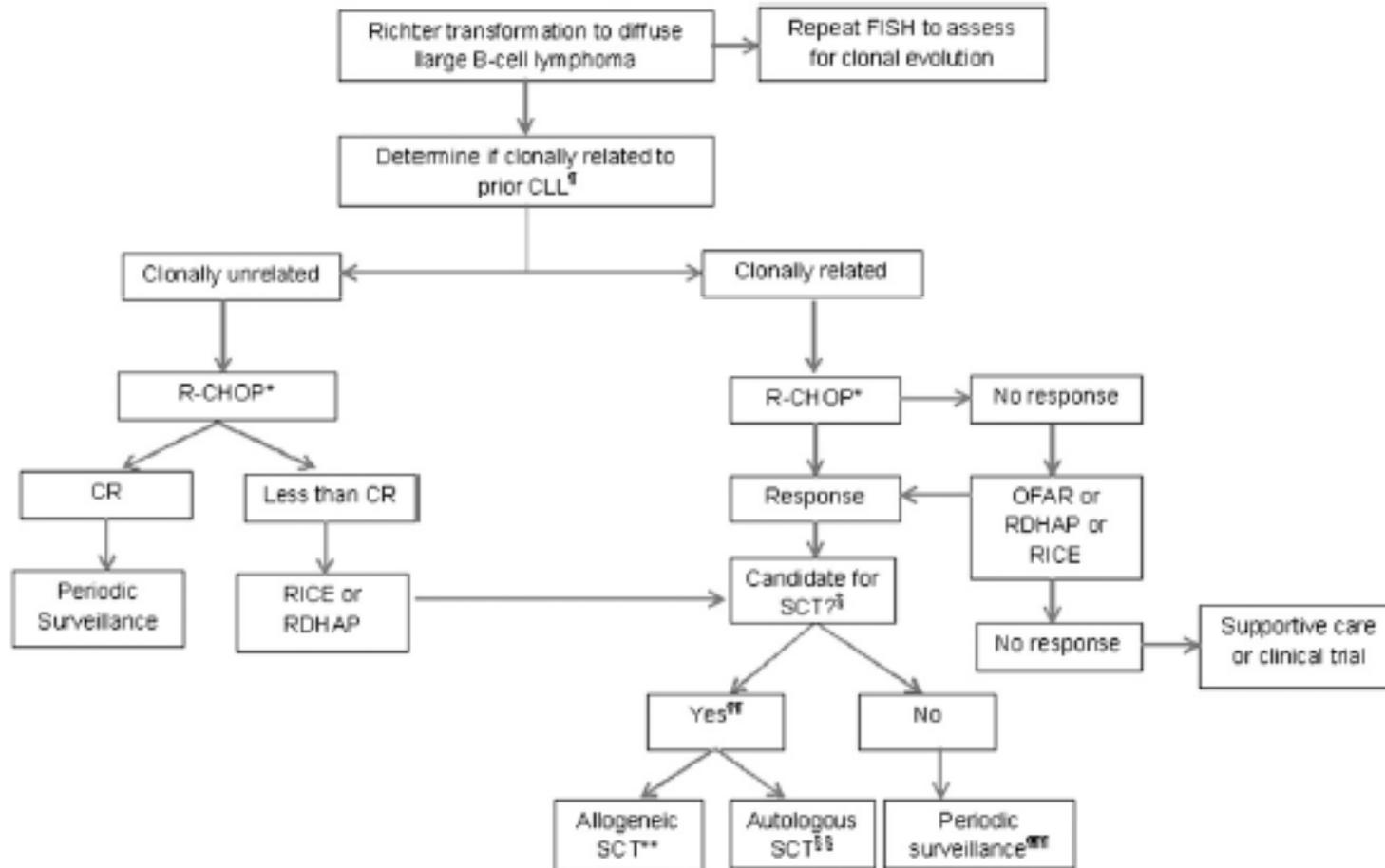
2014 123: 1647-1657

Prepublished online January 13, 2014;
doi:10.1182/blood-2013-11-516229

How we treat Richter syndrome

Sameer A. Parikh, Neil E. Kay and Tait D. Shanafelt

Lymphome de Richter



Cytopénies auto-immunes

Cytopénies auto-immunes

AHAI : 5 à 10%

PTAI : moins de 2%

Neutropénie auto-immune

Erythroblastopénie

La seule manifestation de la LLC ou dans le cadre d'une maladie évolutive

Cytopénies auto-immunes

Etiopathogénie:

Complication en rapport avec la LLC

→ rôle des lymphocytes B non clonaux

Complication induite par le traitement

→ dys-régulation des lymphocytes T

Cytopénies auto-immunes

Complication en rapport avec la LLC

AHAI dans environ 5% des cas
(âge, stade, ancienneté)

PTAI dans moins de 1 à 2% des cas

Cytopénies auto-immunes

Complication induite par le traitement

AHAI après traitement par:

Fludarabine +++

Ann Oncol 1992

Bendamustine

Cancer Chemother Pharmacol 2013

Effet gommé par l'association FCR ou RB

essais: CLL4 (C/F/FC) et CLL8 (FC/FCR)

Cytopénies auto-immunes

Complication induite par le traitement

PTAI:

installation plus rapide chez les patients traités
par Cladribine vs Chloraminophène

Knauf J, Clin Oncol 2009

Rôle de la cladribine??

Cytopénies auto-immunes

Diagnostic positif:

AHAI: Hémolyse avec TCD positif

PTAI: Thrombopénie avec lignée mégacaryocytaire présente voir abondante au myélogramme

Difficulté diagnostique pour les stades avancés

Cytopenies auto-immunes

special article

Annals of Oncology 24: 561–576, 2013
doi:10.1093/annonc/mds517
Published online 21 November 2012

ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL)

M. Ghilmini^{1*}, U. Vitolo², E. Kimby³, S. Montoto⁴, J. Walewski⁵, M. Pfreundschuh⁶, M. Federico⁷, P. Hoskin⁸, C. McNamara⁹, F. Caligaris-Cappio¹⁰, S. Stilgenbauer¹¹, R. Marcus¹², M. Trneny¹³, P. Dreger¹⁴, E. Montserrat¹⁵ & M. Dreyling¹⁶, On behalf of the Panel Members of the 1st ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma

¹Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland; ²Department of Oncology and Hematology, Hematology 2 Section, San Giovanni Battista Hospital, Torino, Italy; ³Center of Hematology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ⁴Centre for Haemato-Oncology, Barts Cancer Institute, Queen Mary University, London, UK; ⁵Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute and Oncology Centre, Warszawa, Poland; ⁶Department of Internal Medicine I, Saarlandes University, Homburg, Germany; ⁷Department of Oncology and Hematology, Università di Modena e Reggio Emilia, Policlinico, Modena, Italy; ⁸Department of Hematology, Mount Vernon Cancer Centre, Northwood; ⁹Department of Hematology, The Royal Free Hospital, London, UK; ¹⁰Department of Onco-Hematology and Division of Molecular Oncology, San Raffaele Scientific Institute and Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy; ¹¹Internal Medicine Clinic III, University Clinic Ulm, Ulm, Germany; ¹²Department of Hematology, Kings College Hospital, London, UK; ¹³Institute of Hematology and Blood Transfusion, First Department of Medicine, Charles University General Hospital, Praha, Czech Republic; ¹⁴Department of Medicine V, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ¹⁵Hematology Division Institute of Hematology and Oncology, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ¹⁶Medical Clinic III, Clinic of München University, Campus Grosshadern, München, Germany

Received 25 June 2012; revised 26 August 2012; accepted 29 August 2012

Cytopénies auto-immunes

recommendation 1.1

Autoimmune disorders should not be considered a marker of CLL progression.

Level of evidence: III

Strength of recommendation: B

recommendation 1.3

Autoimmune cytopenias not responding to conventional autoimmune-oriented therapy are indications for CLL treatment.

Level of evidence: III

Strength of recommendation: B

Cytopénies auto-immunes

Recommandation ESMO 2011

corticothérapie en première ligne:

corticothérapie 1 à 1,5 mg/kg/j 2 à 3 semaines

en cas de cytopénie isolée

et même en cas maladie évolutive

(éviter une majoration des cytopénies par la chimiothérapie)

Cytopénies auto-immunes

Recommandation ESMO 2011

En cas d'échec: Traitement de la LLC

La société française d'hématologie:

Traitement par R-CD (4 cycles)

efficacité sur cytopénie et LLC (OR>90%)

abréger la corticothérapie

Gupta N, Leukemia 2002

Rossignol J, Leukemia 2011

Cytopénies auto-immunes

Recommandation ESMO 2011

En cas d'échec:

Alternatives au RCD

R-B, F-CR, R-C

à éviter chez un patient ayant déjà
présenté une AHA1 induite par F (ou B)

Cytopénies auto-immunes

Recommandation ESMO 2011

Ig polyvalente: PTAI avec saignement grave

La place des immunosuppresseurs ou de la splénectomie est définie par le médecin traitant en cas d'échec des traitement antérieurs

The End

Groupe de réflexion:

N. Ben Romdhane

S. Zriba

K.Kacem

W. Bouterâa

H. Regaieg

M.Medhaffar

Institut Pasteur

CRTS

Labo. cytogénétique

STH

Maha Charfi

For Memory

Sfax le 07 Avril 2014

