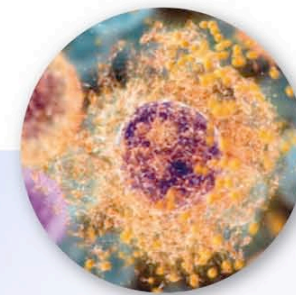
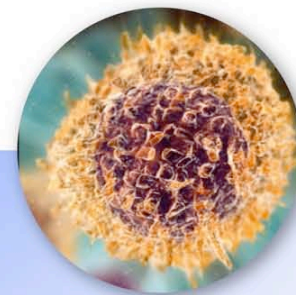
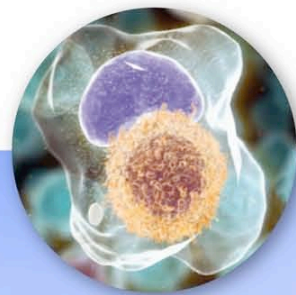




Les Ateliers Lymphomes et LLC

22 – 24 octobre 2009

Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



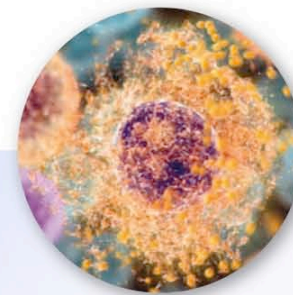
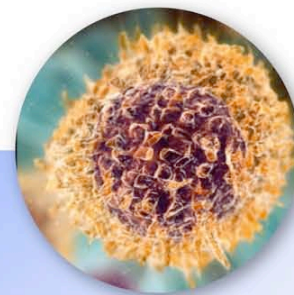
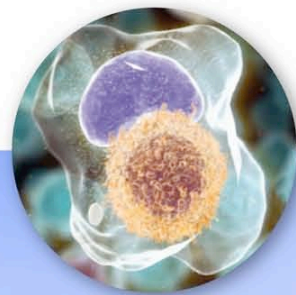
Avec le soutien institutionnel de





5^{ème} session : Leucémie Lymphoïde Chronique

Modérée par Hervé GHESQUIERES



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de





Programme de la session

5^{ème} session : LLC - Modérée par H. Ghesquières

Facteurs pronostiques cliniques et biologiques	A. Delmer
Objectifs thérapeutiques de 1^{ère} ligne	V. Leblond
Place des greffes	M. Mohty
Complications infectieuses de la LLC : pourquoi les LLC font plus d'infections ? Prophylaxie	S. Leprêtre
Cas clinique interactif	Présenté par H. Ghesquières





Cas clinique LLC

*Hervé GHESQUIERES
Service Oncologie Médicale,
Centre Léon Bérard, Lyon*





Patient

- **M. R. âgé de 63 ans est adressé par son médecin traitant, le Dr A. pour un tableau de polyadénopathies associé à une lymphocytose importante**
- **ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX**
 - Oncle décédé d'un cancer du poumon
- **ANTÉCÉDENTS PERSONNELS**
 - Antécédents médicaux personnels
 - Problème de prostate, suivi régulièrement avec des PSA sous traitement par MECIR et AVODART
 - Hypertension artérielle traitée par ZESTRIL 20 1cp/j
- **ANTÉCÉDENTS CHIRURGICAUX PERSONNELS**
 - Appendicectomie





Situation familiale

- **Marié, 1 enfant**
- **1 sœur, 3 frères. 1 sœur dialysée rénale puis greffe rénale**
- **Retraité. Travaillait comme tôlier avec exposition à l'amiante et dans les forges chez RENAULT VEHICULE avec également exposition à l'amiante**
- **Tabac :**
 - Nombre de paquets par année : 10
 - Tabac arrêté à l'âge de 30 ans





Histoire de la maladie

Le patient va découvrir de lui-même, une adénopathie cervicale droite, il y a environ 3 mois. Apparemment, d'après le patient, sur les numérations successives, il existerait une lymphocytose assez ancienne. Récemment, aggravation de la dysurie nécessitant une nouvelle consultation auprès de son médecin traitant.

L'examen clinique va mettre en évidence des polyadénopathies diffuses. Lors de la consultation, l'état général est conservé.

Le patient est très sportif (course à pied, vélo). Pas de perte de poids, pas de sueurs nocturnes. Pas de fièvre. En revanche, le patient est très gêné par une dysurie importante.

A l'examen clinique, on retrouve des adénopathies inguinales bilatérales, axillaires bilatérales, sus-claviculaires et jugulo-carotidiennes bilatérales, au niveau des chaînes spinales et au niveau sous-maxillaire droit. Pas de globe, pas de trouble digestif. On ne perçoit pas de splénomégalie à l'examen clinique. Pas d'hypertrophie amygdalienne. Auscultation cardiaque et pleuro pulmonaire normales.

L'ensemble du tableau clinique évoque une lymphoprolifération maligne.

On peut suspecter une leucémie lymphoïde chronique devant ce tableau de polyadénopathies associées à une lymphocytose à $45\ 000/\text{mm}^3$.





Biologie

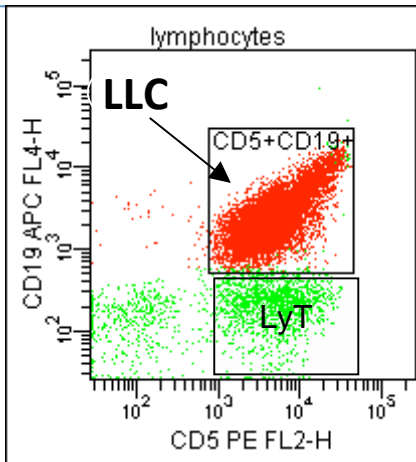
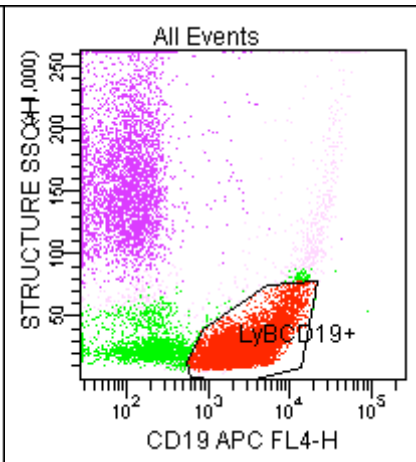
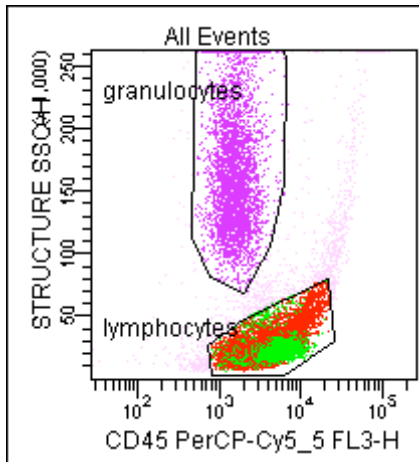
- Leucocytes 63,8 giga/l 4.0-9.5
- Hématies 4,4 tera/l 4.5-5.7
- Hémoglobine 12,1 g/dl 13-17
- Hématocrite 36,2 % 40-52
- Volume globulaire moyen 81,9 fl 80-98
- TGMH 27,4 pg 27-32
- CCHM 33,4 g/dl 32-36
- Index répartition GR 14,7 11.6-14.8
- Plaquettes 220 giga/l 130-400
- Volume plaquettaire moyen 9,8 fl 9-13

Formule leucocytaire microscopique

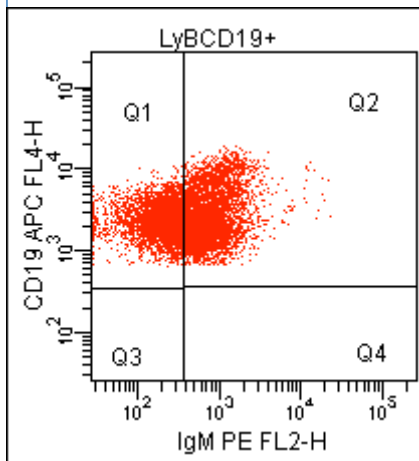
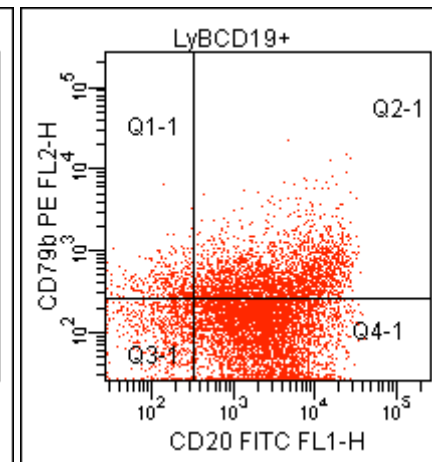
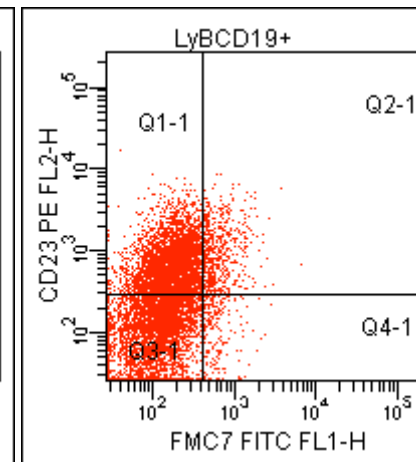
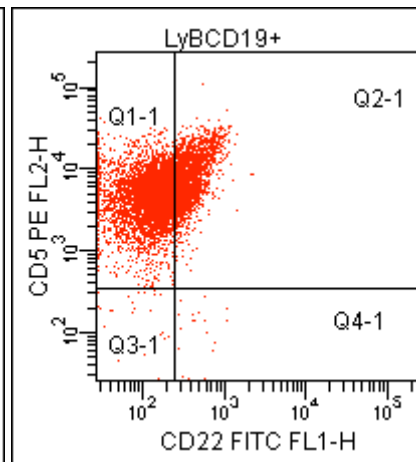
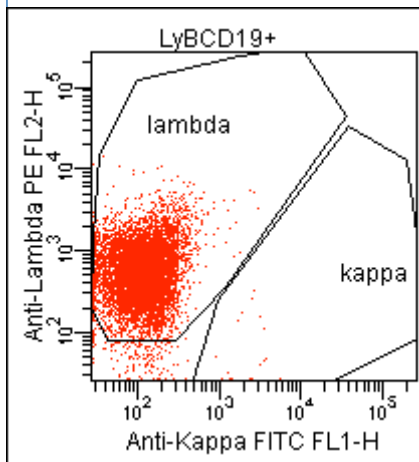
- Poly neutrophiles 9,0 % 40-75 soit 5,74 giga/l 2-7.5
- Poly éosinophiles 0,0 % Poly basophiles 0,0 %
- Lymphocytes 88,0 % 19-48 soit 56,13 giga/l 1-4
- Monocytes 3,0 % 2-10 soit 1,91 giga/l 0.15-1

- La population lymphoïde comprend : des petits lymphocytes mottés, quelques cellules lymphoplasmocytoïdes et de rares cellules de taille moyenne nucléolées. LLC probable.
- Un immunophénotypage serait souhaitable pour confirmation

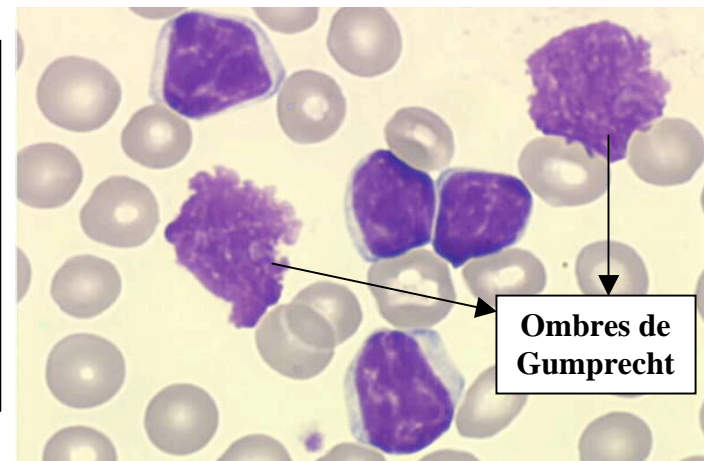




Patient RD
Sang périphérique 2007
Score de Matutes
Dg LLC 5/5 soit 6/6



Score Matutes 5/5 soit 6/6
 CD5+
 IgM Lambda + faible
 CD22+ faible
 CD23+
 FMC7-
 CD79b+ faible



Ombres de Gumprecht

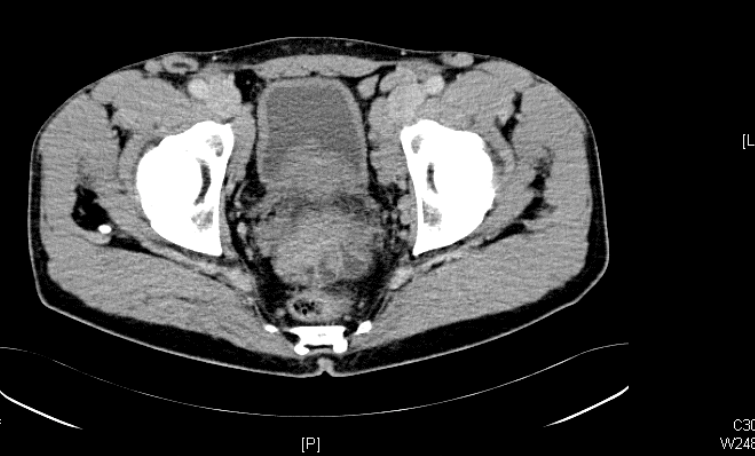
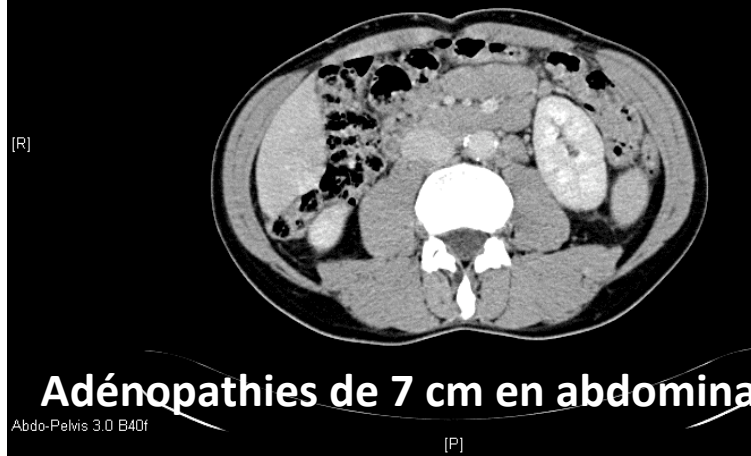
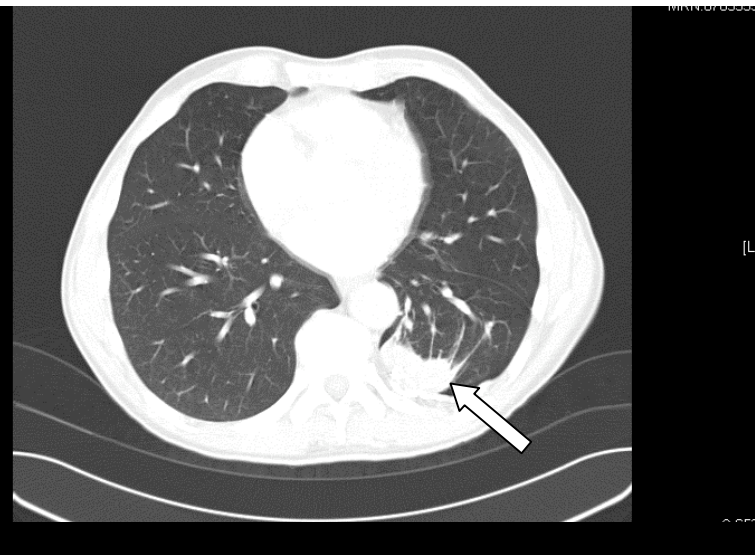


Quels examens complémentaires demande-t-on pour ce patient ?

- 1 Scanner TAP
- 2 Cytogénétique sur sang avec recherche d'une del 11q et del 17p
- 3 Statut mutationnel des gènes des Immunoglobulines
- 4 EPP + dosage des gammaglobulines
- 5 Bilan biologique avec les sérologies virales et bilan d'hémolyse (LDH, Coombs direct, réticulocytes, haptoglobine)
- 6 Bilan médullaire : biopsie de moelle et myélogramme



Scanner TAP (4 coupes...)



Adénopathies de 7 cm en abdominal





Compte tenu des antécédents du patient et des données du bilan, complétez-vous le bilan avec :

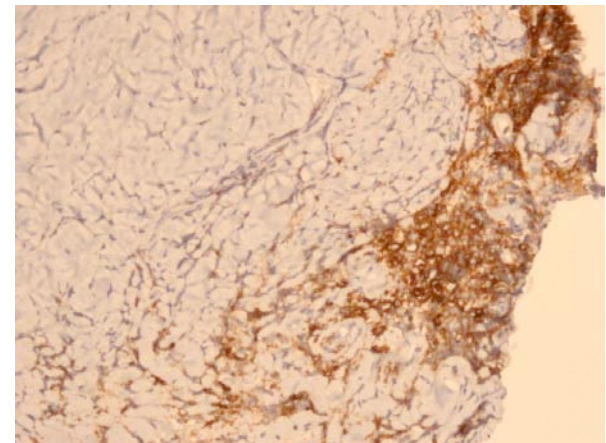
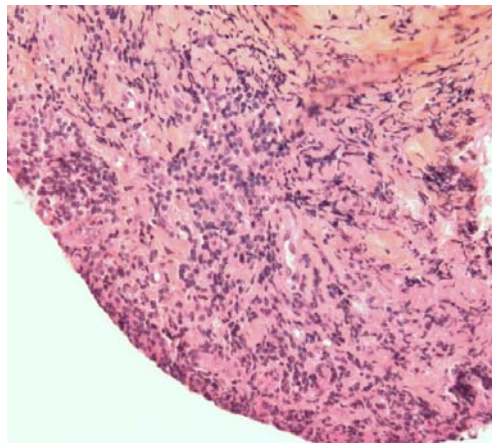
- 1 Un bilan urologique à la recherche d'un cancer de la prostate**
- 2 Un bilan pneumologique (asbestose, mésothéliome)**
- 3 Une biopsie ganglionnaire**
- 4 Pas de complément de bilan sur ces données**





Le bilan urologique va s'avérer normal

- Le patient n'a pas bénéficié de biopsie ganglionnaire.
- La biopsie de la lésion parenchymateuse pulmonaire retrouve des plaques fibro-hyalines + une localisation du syndrome lymphoprolifératif à petites cellules B CD20+ déjà connu.



Dr Catherine Chassagne Clément



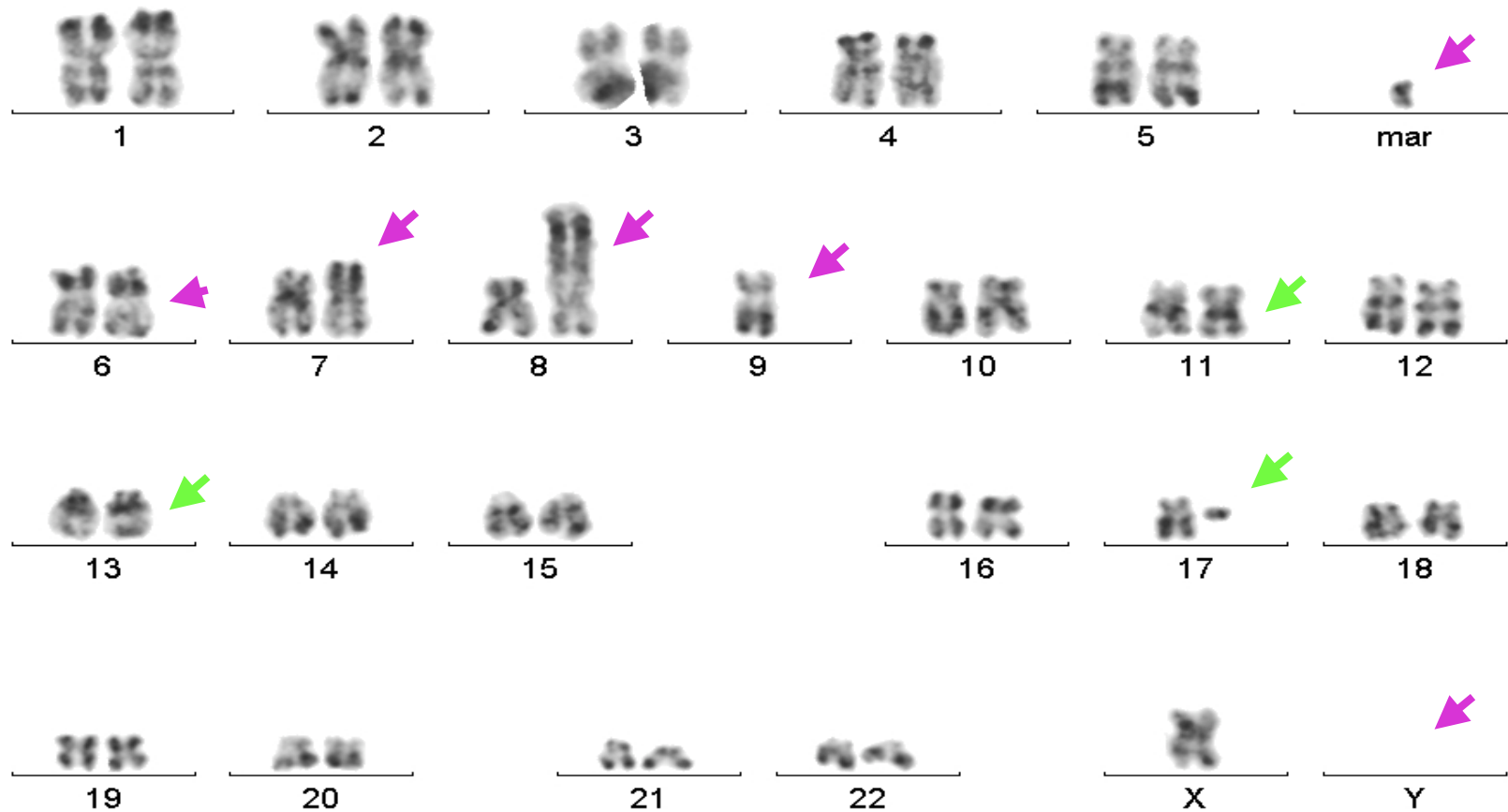


Biologie

- **Coombs direct négatif**
- **EPP : N, gammaglobuline à 7.5 g/l**
- **LDH : 556 (N<390)**
- **Sérologies négatives (VIH, hépatites B et C)**



Caryotype conventionnel



45~46,X,-Y, del(6)(q22q24), add(7)(p22), i(8)(q10), add(8)(p11), -9, der(11)ins(11)(q14)del(11)(22q24), del(13)(q14q21), der(17)del(17)(p11)del(17)(q11), +1-2 mar [cp20]. nuc ish (ATMx1) [40/200], (D12Z3x2) [200/200], (D13S319x1) [27/200], (TP53x1) [178/200].

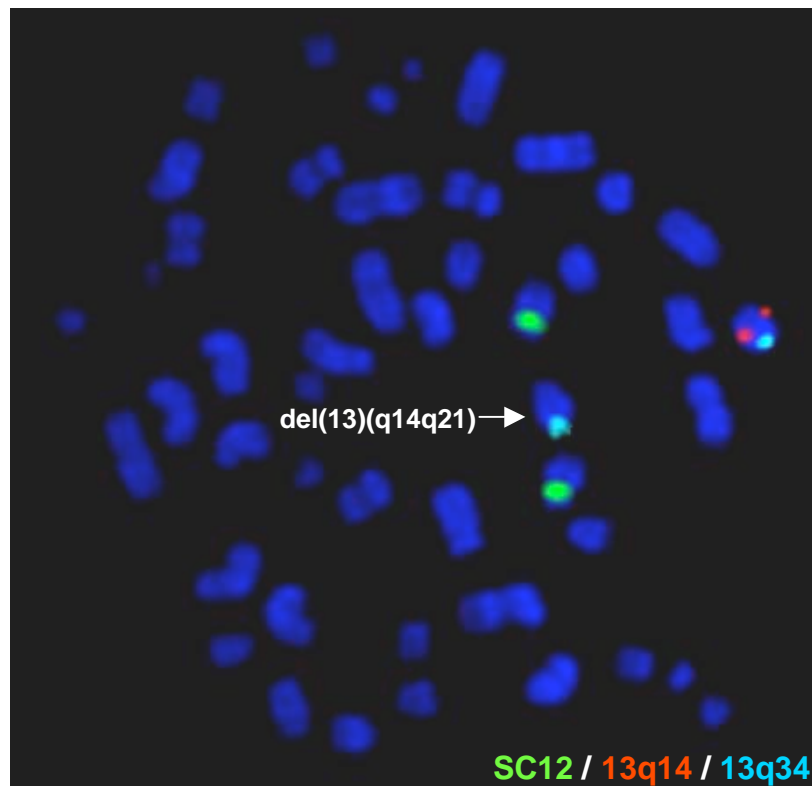




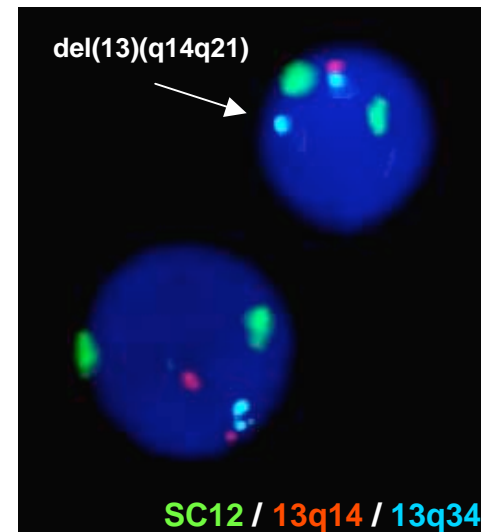
FISH métaphasique et interphasique

- Sonde Panel LLC : sonde centromérique du ch. 12 (SC12), sonde spécifique du locus D13S319 (13q14.3), sonde 13q34

Sur métaphase...



Sur noyaux...



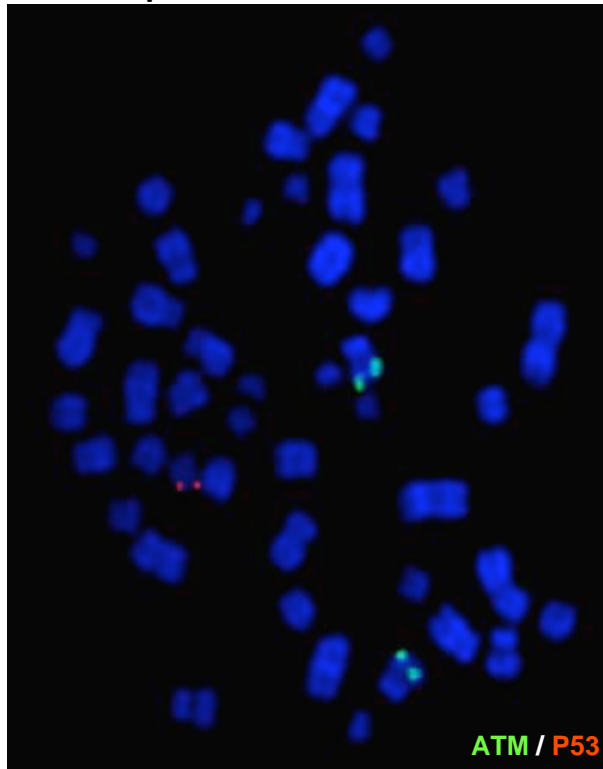
→ Délétion monoallélique du locus D13S319 (13q14.3)





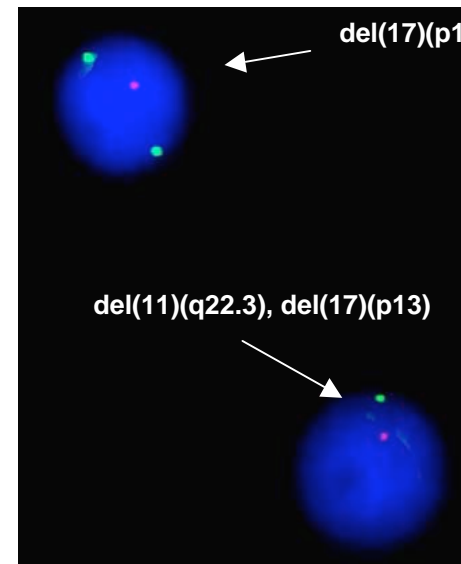
- Sonde Panel LLC, sonde spécifique du gène *ATM* (**ATM, 11q22.3**), sonde spécifique du gène *P53* (**P53, 17p13**)

Sur métaphase...



→ Délétion monoallélique du gène *P53* (17p13)

Sur noyaux...



→ Délétion monoallélique du gène *P53* (17p13) et délétion monoallélique du gène *ATM* (11q22.3)





Quels traitements proposez-vous ?

- 1 R-FC
- 2 Campath
- 3 R-Pentostatine-C
- 4 R-CHOP
- 5 Autres...





Un traitement par R-FC est débuté

- **Le patient va présenter une progression des adénopathies périphériques après 2 cures, ceci malgré un état général conservé et une lymphocytose qui diminue à $26.000/\text{mm}^3$ ($56.000/\text{mm}^3$ au diagnostic)**





Que proposez-vous dans cette situation ?

- 1 Changement de traitement par Campath et corticoïde à forte dose
- 2 Poursuite du traitement compte tenu de la diminution de la lymphocytose
- 3 Biopsie ganglionnaire à la recherche d'une transformation histologique
- 4 R-CHOP de débulking puis Campath
- 5 Fludarabine + Campath
- 6 Autre traitement





Le patient est mis sous Campath en S/C

- Il bénéficie de 12 semaines de traitement, ce qui permet une rémission partielle sur les adénopathies (> 75 %), une normalisation de la NFP et une normalisation du bilan médullaire





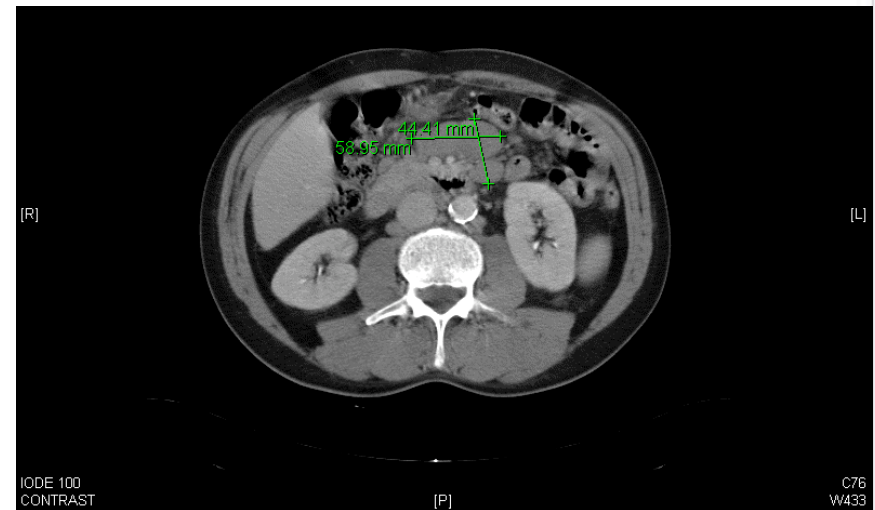
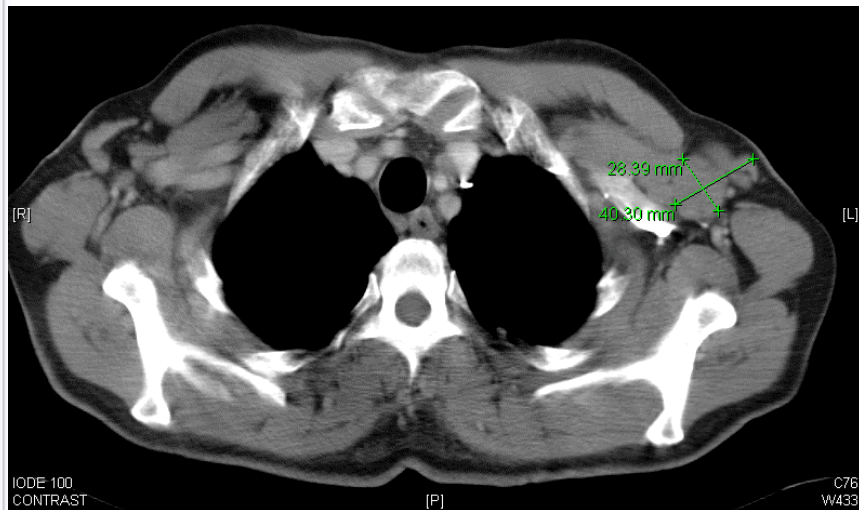
Après ce bilan, que proposez-vous à ce patient ?

- 1** Poursuite du Campath jusqu'à 18 semaines puis traitement d'entretien jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale
- 2** Discussion d'un traitement allogénique
- 3** Arrêt du traitement et surveillance
- 4** Traitement d'entretien par Campath jusqu'à progression





- **Le patient rechute avec une progression des adénopathies superficielles et profondes, 16 mois après la fin du traitement, sans lymphocytose pathologique sur la NFP**
- **Il garde un état général conservé**





Quel traitement allez-vous proposer à ce patient ?

- 1** Surveillance compte tenu du bon état général
- 2** Reprise du Campath seul
- 3** Reprise du Campath + corticoïde à forte dose
- 4** Reprise du Campath et chimiothérapie
- 5** Proposition d'étude thérapeutique en rechute





LLC : ce qu'il faut retenir...

- **Recherche systématique de la délétion 17p (P53 mut ?) si traitement**
- **Décision de traitement pour les ABC symptomatiques**
- **FCR validé en 1^{ère} ligne quelque soit l'âge (go-go)**
- **Savoir gérer la toxicité de ce traitement**
- **Validation de l'indication de l'allogreffe quand 17p**
 - **Après A, FA, FCR ?**

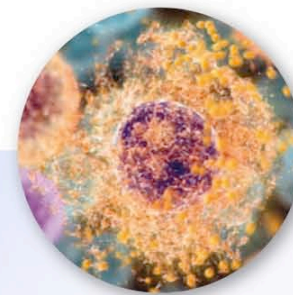
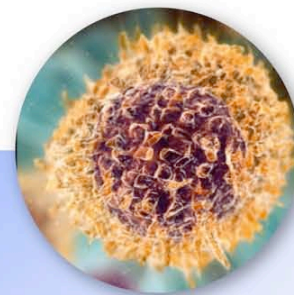
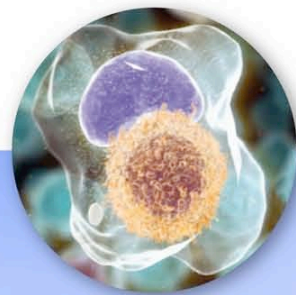




Les Ateliers Lymphomes et LLC

22 – 24 octobre 2009

Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de

