

Journées de l'AIH 25 Septembre 2011

Cas clinique : LLC *Dr Stéphane Lepretre*

CENTRE HENRI-BECQUEREL
Centre de Lutte contre le Cancer de Haute-Normandie



- Mme Alène Tuzumab, 66 ans, vous est adressée pour une anémie à 6 g/dl avec hyperlymphocytose à 25 G/l.
- On notera dans ses ATCD une HTA traitée par co-aprovel, une cholécystectomie pour lithiase et une cardiopathie ischémique traitée par Kardégic 75 mg
- Elle se sent très essoufflée au moindre effort, et cela depuis 2 semaines.

Quels examens sont utiles ?



1 - Réticulocytes

2 - Myélogramme

3 – Groupe, rhésus

4 - Ferritine

5 – Coombs erythrocytaire

Quels examens sont utiles ?

1 - Réticulocytes



2 - Myélogramme



3 - Groupe, rhésus



4 - Ferritine

0%

5 - Coombs erythrocytaire

0%

Le Bilan plus complet révèle :

Hb : 6 g/dl, Rét : 180 G/l, Plaq : 70 G/l

GB : 25 G/l (Lympho : 20 G/l)

Coombs +++ IgG

BiliT : 45 mmol/l, LDH : 720 UI/l

Cl créat : 70 ml/min

Cliniquement, on note :

Polyadénopathies de 2cm dans toutes les aires palpées, SMG 2 TD, SS, Ictère

Devant cette AHAI, que faites vous ?

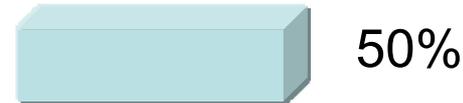


2

- 1 - Vous transfusez Mme T en HDJ
- 2 - Vous ne faites rien, vous allez explorer son hyperlymphocytose en externe
- 3 - Vous hospitalisez Mme T pour surveillance (au calme sous O2)
- 4 - Vous hospitalisez Mme T pour débuter une corticothérapie
- 5 - Vous débutez une chimiothérapie de LLC, diagnostic le plus probable

Devant cette AHAI, que faites vous ?

1 - Vous transfusez Mme T en HDJ



2 - Vous ne faites rien, vous allez explorer son hyperlymphocytose en externe



3 - Vous hospitalisez Mme T pour surveillance (au calme sous O2)

0%

4 - Vous hospitalisez Mme T pour débuter une corticothérapie

0%

5 - Vous débutez une chimiothérapie de LLC, diagnostic le plus probable

0%

Vous suspectez une LLC, quels examens sont nécessaires ?



2

- 1 - Myélogramme
- 2 - Immunophénotypage des lymphocytes sériques
- 3 - Un bilan exhaustif des facteurs pronostiques de la LLC (statut mut IgVH, ZAP-70, CD38 ...)
- 4 - TEP-scan
- 5 - Echographie abdo et Radio thorax

Vous suspectez une LLC, quels examens sont nécessaires ?

1 - Myélogramme



2 - Immunophénotypage des lymphocytes sériques



3 - Un bilan exhaustif des facteurs pronostiques de la LLC (statut mut IgVH, ZAP-70, CD38 ...)



4 - TEP-scan

0%

5 - Echographie abdo et Radio thorax

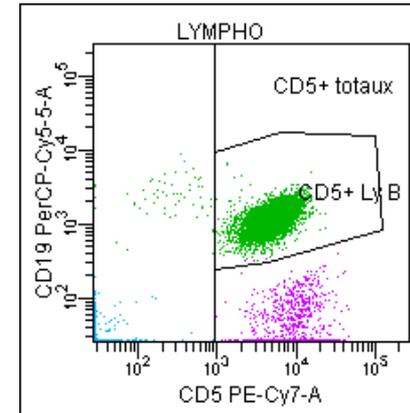
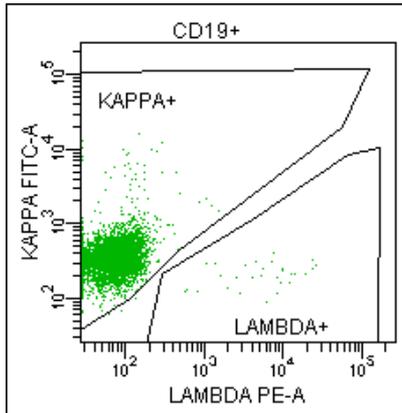
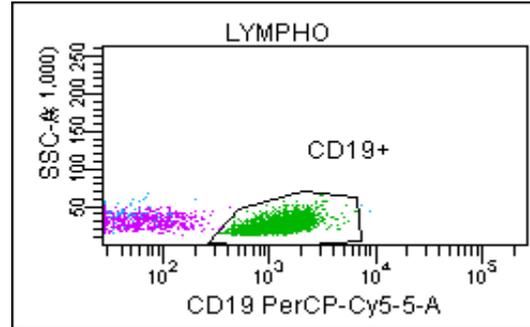
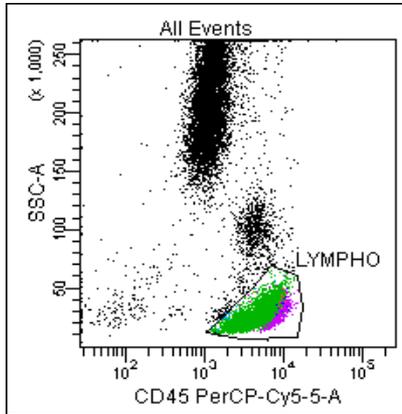
0%

Le score de Matutes

| Marqueurs | Critère de valeur = 1 | Critère de valeur = 0 |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Ig de surface (expression) | Faible | Moyenne à forte |
| CD5 | Positive | Négative |
| CD23 | Positive | Négative |
| FMC7 | Négative | Positive |
| CD79b | Négative ou faible | Moyenne à forte |

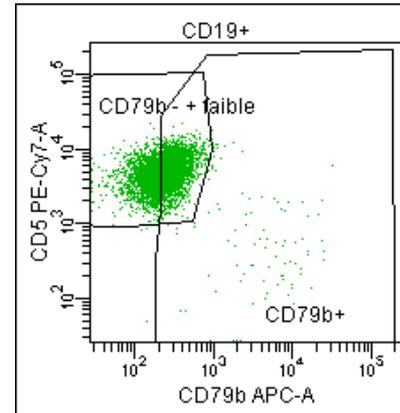
Un score ≥ 4 confirme la LLC de phénotype B

Lymphocytes CD45+ = 54%
Lymphocytes B CD19+ = 76 %
Kappa + = 99 %
CD5 + = 99 %
CD23 + = 99 %
CD79b -/+ faible = 98%
FMC7 -/+ faible = 98 %
Score de Matutes = 5

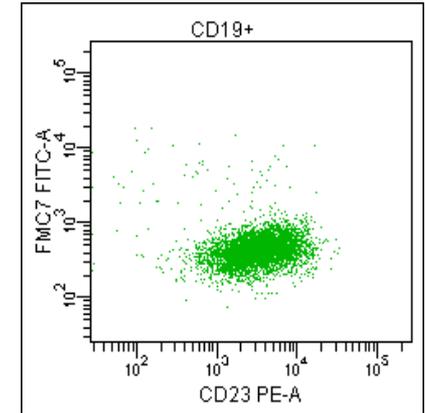


| Population | %Parent | Mean |
|------------|---------|------|
| KAPPA+ | 99.4 | 408 |

| Population | %Parent | Mean |
|------------|---------|-------|
| CD5+ Ly B | 98.9 | 5,363 |



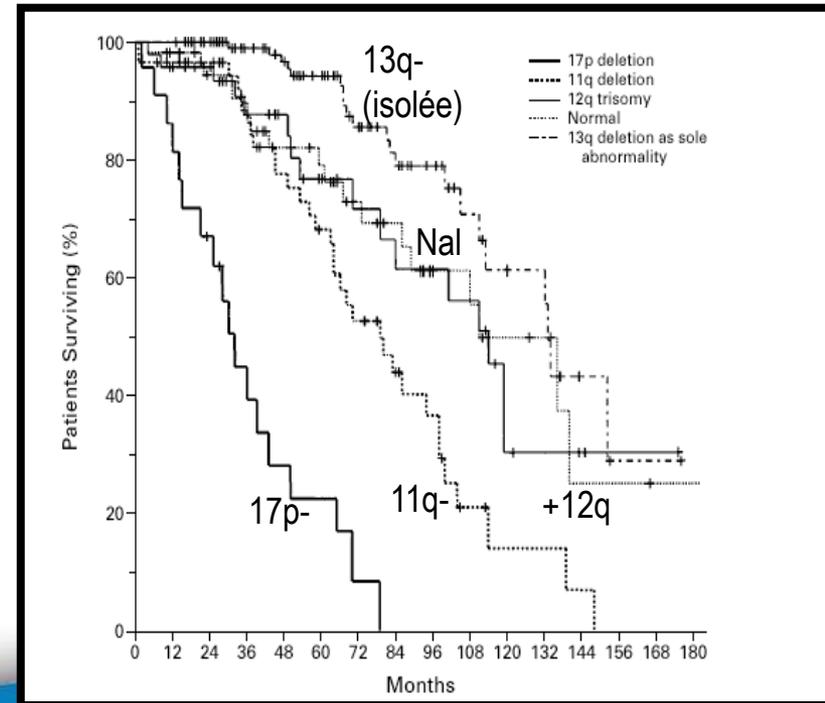
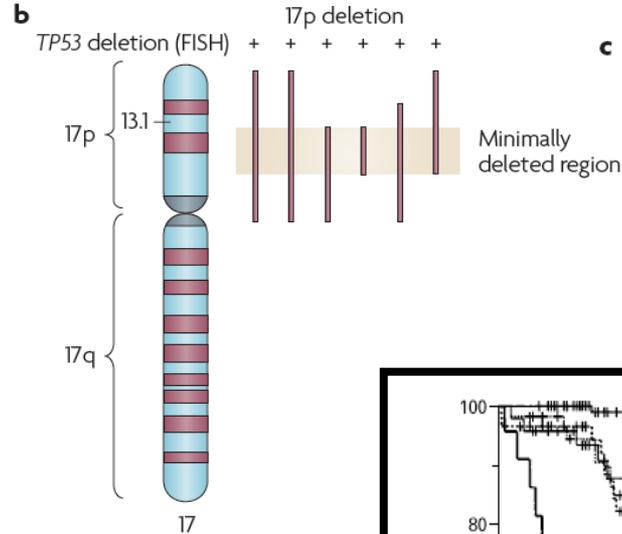
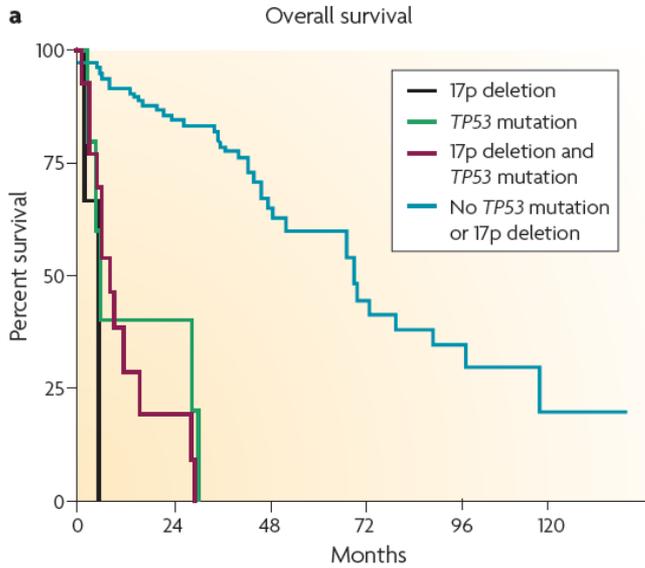
| Population | %Parent | Mean |
|------------------|---------|------|
| CD79b - + faible | 98.0 | 241 |



| Population | %Parent | Mean |
|------------|---------|-------|
| FMC7+ | 2.4 | 3,232 |

| Population | %Parent | Mean |
|------------|---------|-------|
| CD23+ | 99.1 | 4,069 |

La deletion 17 p et/ou anomalie fonctionnelle TP53



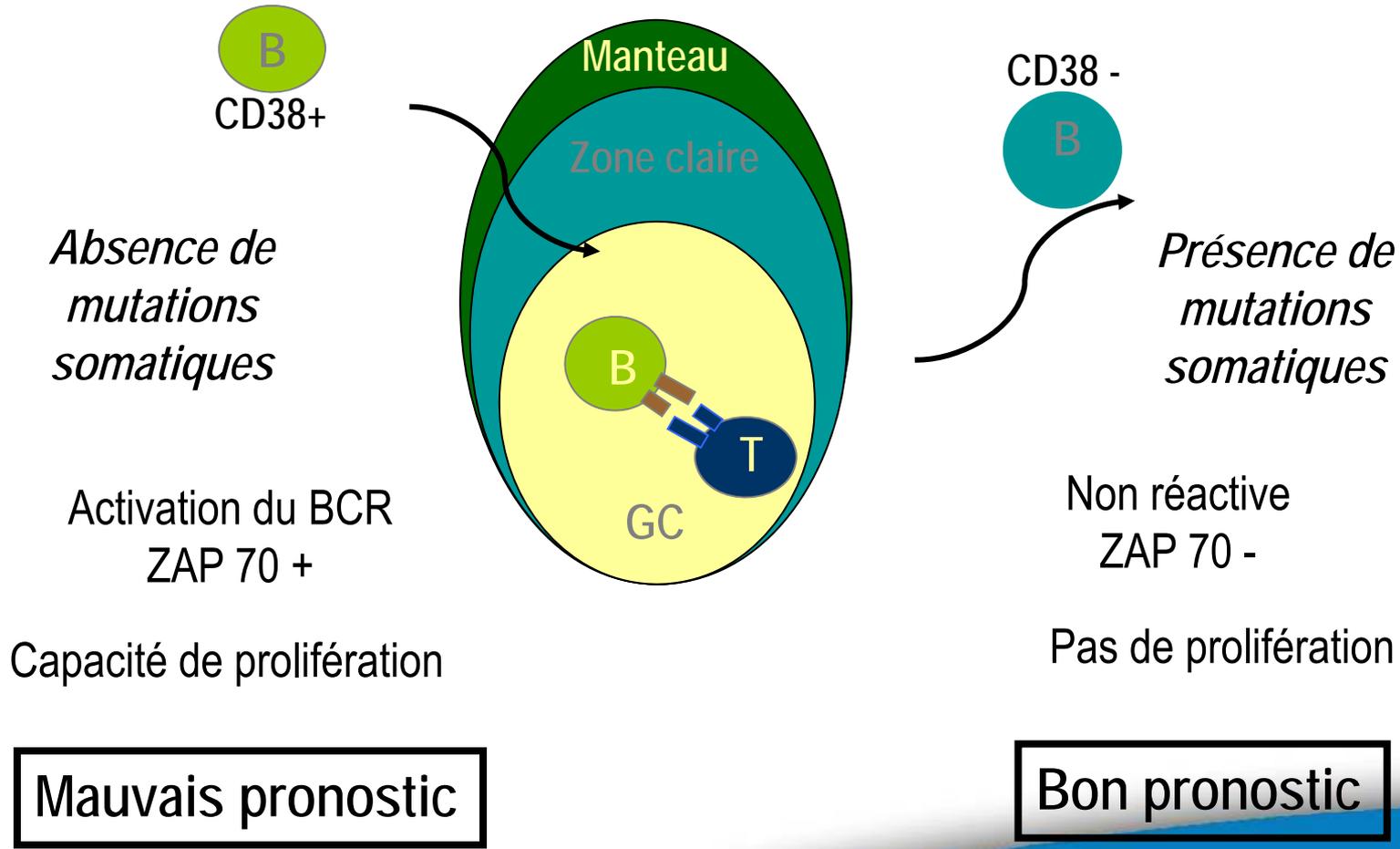
TP53 mutations in CLL

Zenz, JCO 2010

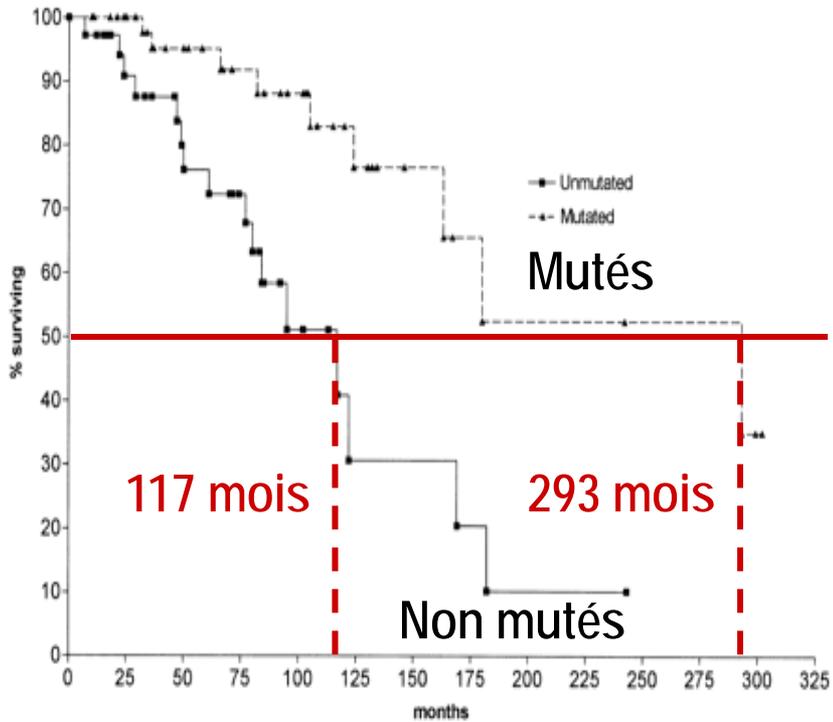
- Recherche impérative par (FISH)
 - de 4 à 10% (1^{ère} ligne) à 25-50% (réfractaires)
- Mutation P53 sans anomalie 17p13 détectée
 - Pas encore en routine
- Mauvaise réponse à la fludarabine
- Mauvais pronostic

Döhner, N Engl J Med, 2000

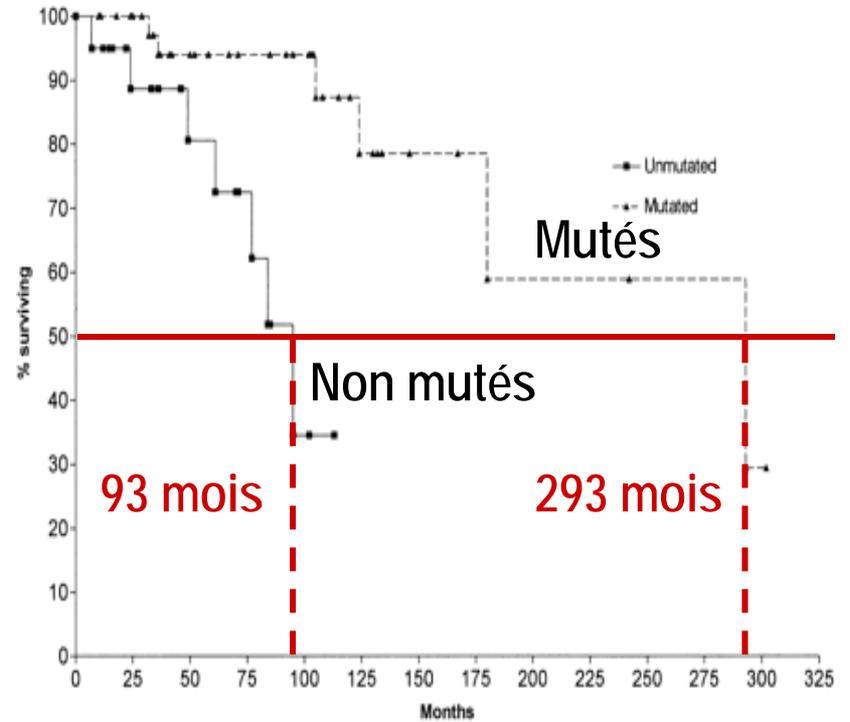
Le statut mutationnel Ig VH des gènes codant pour la chaîne lourde des Ig



Tout stade



Stade A



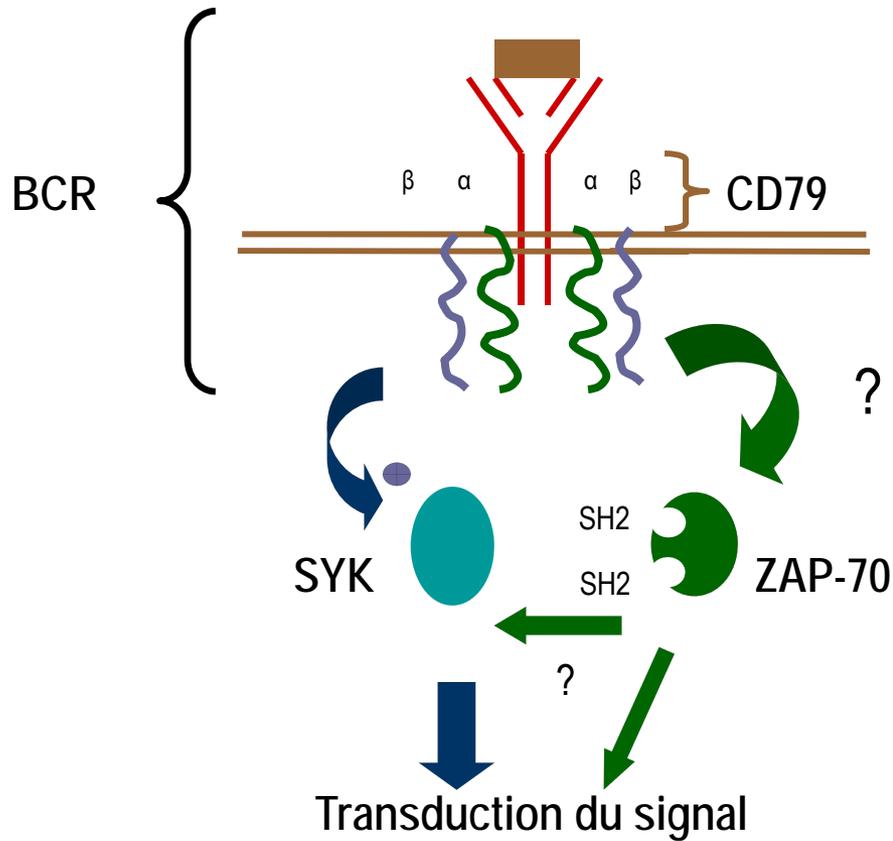
Hamblin, Blood 1999

Le CD38

- Témoin du passage λ B naïf \rightarrow λ B mémoire
- Si forte expression \blacktriangleright pronostic défavorable ⁽¹⁾
- Mais mauvais "surrogate" du statut mutationnel
 - Niveau d'expression variable au cours de la maladie
 - Expression "bimodale" possible avec présence de moins de 30% de cellules CD38+, qui serait aussi de pronostic défavorable
 - D'où difficulté de définir un seuil de positivité et d'étudier ce paramètre de façon multicentrique

(1) Krober A, Blood, 2002;100:1410-6

ZAP-70



Mise en évidence par les études transcriptome comme différentiellement exprimée entre formes mutées et non mutées

ZAP 70+ = mauvais pronostic

Pool prolifératif

- **Temps de doublement court**
 - Si le temps de doublement des lymphocytes < 12 mois
- **Marqueurs sériques de prolifération**
 - β 2-microglobuline élevée
 - Thymidine kinase élevée
 - CD23 soluble élevé
- **Raccourcissement des télomères**
 - Des télomères plus courts témoignent d'un nombre total de mitoses plus importants

Il s'agit bien d'une LLC phénotype Matutes 5/5. Quel traitement ?



2

- 1 - Corticothérapie seule
- 2 - Chloraminophène / corticoïde
- 3 - ChOP
- 4 - FCR (Fluda / Endoxan / ritux)
- 5 - Campath
- 6 - RCD (Ritux / Endoxan / Dexa)

Il s'agit bien d'une LLC phénotype B Matutes 5/5. Quel traitement ?

1 - Corticothérapie seule



2 - Chloraminophène /
corticoïde



3 - ChOP



4 - FCR (Fluda / Endoxan
/ritux)

0%

5 - Campath

0%

**6 - RCD (Ritux / Endoxan /
Dexa)**



Quel sera votre objectif ?



2

- 1 - Améliorer les symptômes
- 2 - Corriger l'anémie
- 3 - Obtenir une RC clinique et biologique
- 4 - Obtenir une RC phénotypique sur la disparition des lymphocytes doublement marqués CD5 / CD 19
- 5 - Obtenir une MRD négative
(avec des techniques suffisantes pour détecter moins d'un lymphocytes clonales sur 10000 analysés)

Quel sera votre objectif ?

1 - Améliorer les symptômes



2 - Corriger l'anémie

0%

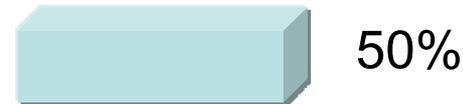
3 - Obtenir une RC clinique et biologique

0%

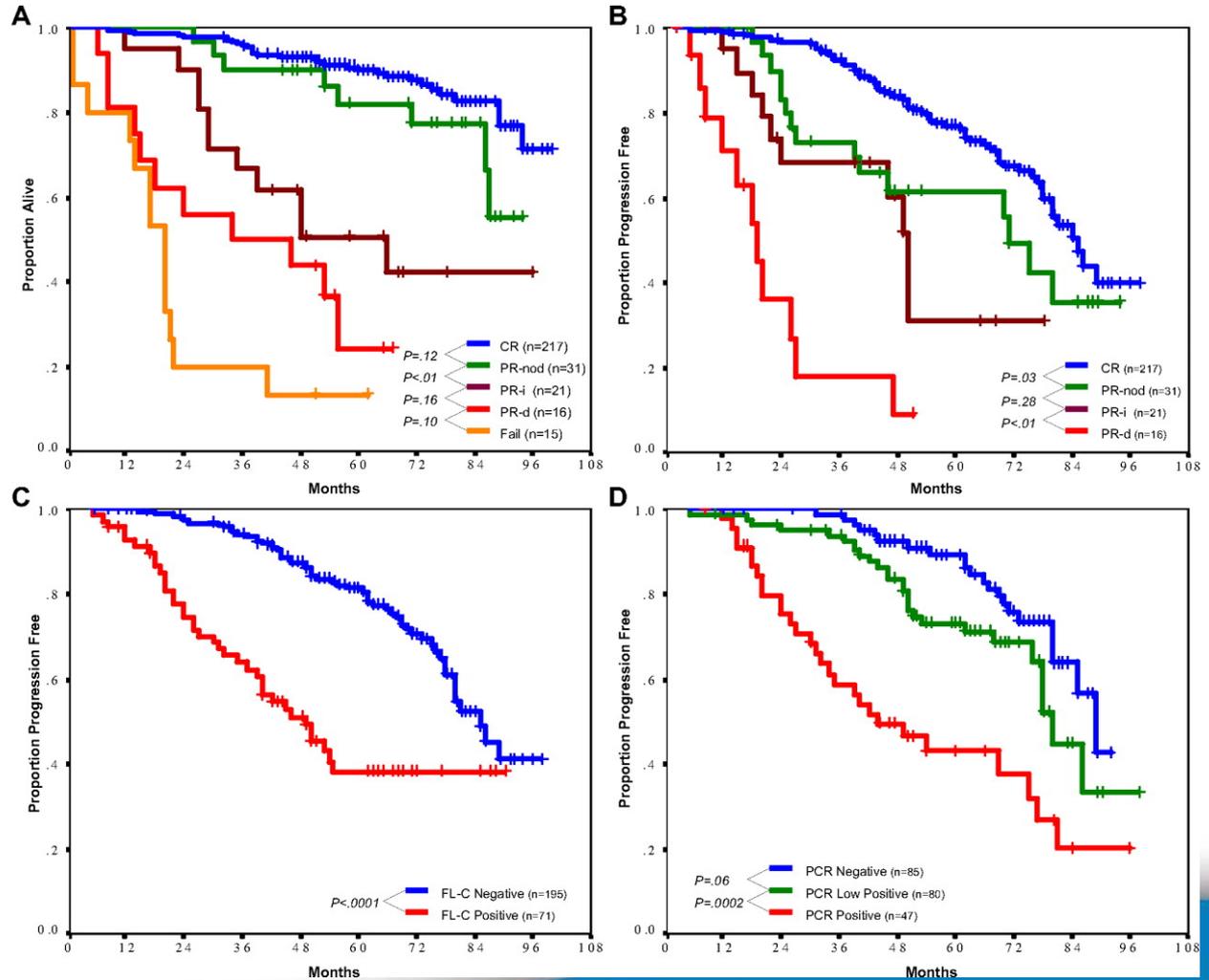
4 - Obtenir une RC phénotypique sur la disparition des lymphocytes doublement marqués CD5 / CD 19



5 - Obtenir une MRD négative (avec des techniques suffisantes pour détecter moins d'un lymphocytes clonales sur 10000 analysés)



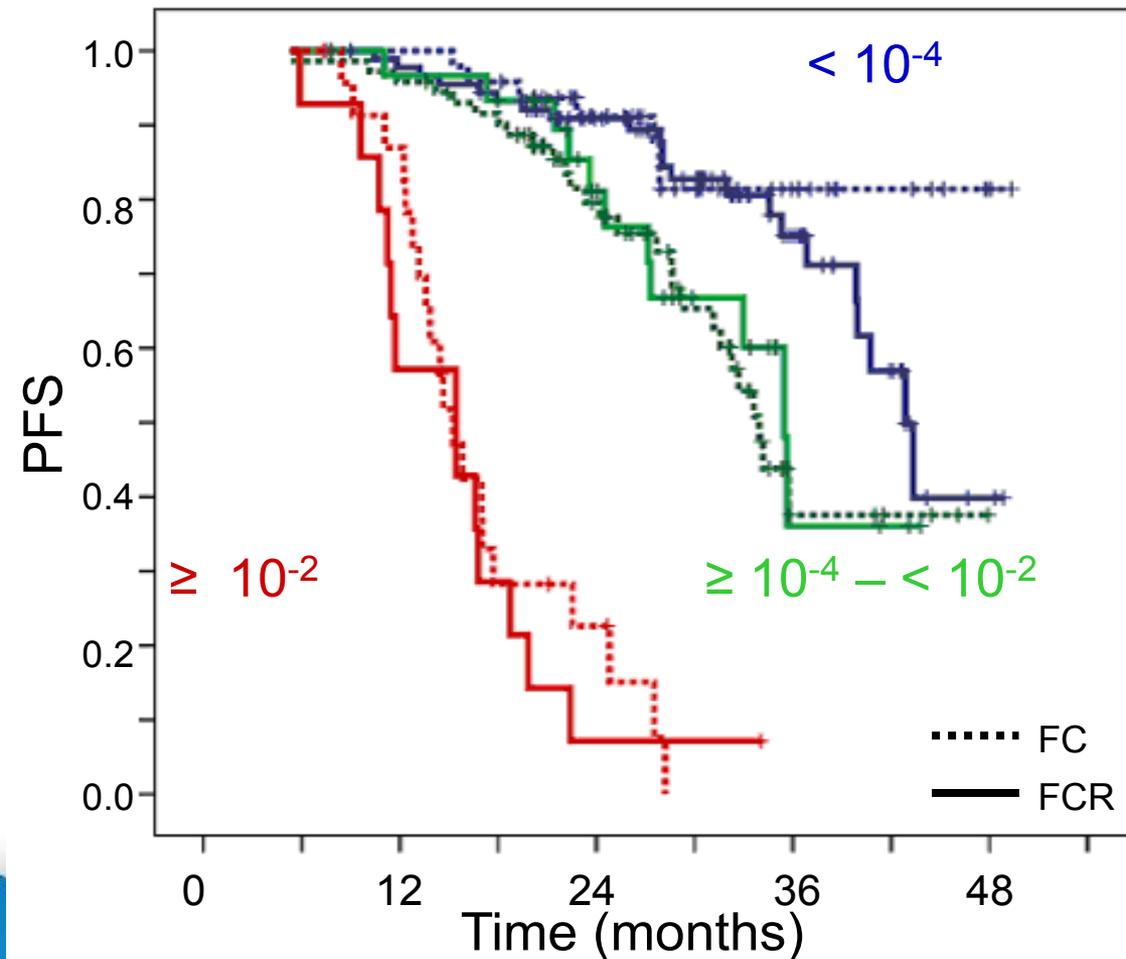
Overall survival (OS) and time to progression (TTP)



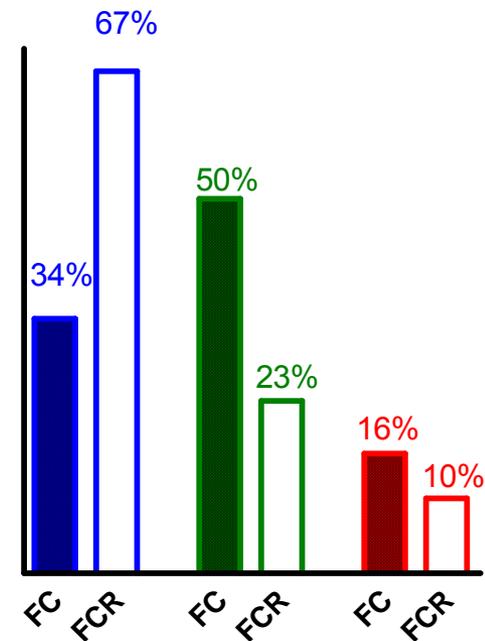
CLL8 / MRD in peripheral blood

2 months post-therapy: FC versus FCR

Halleck Lancet 2011



Frequency
(n= 280)

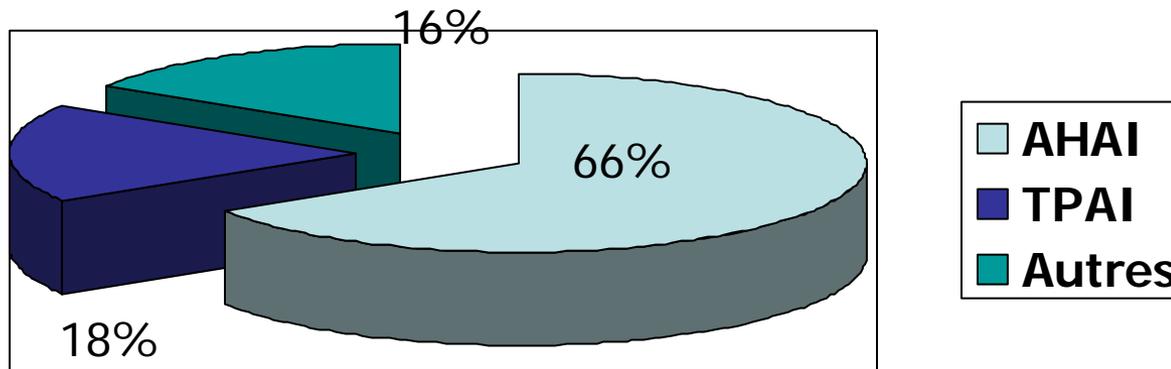


Les complications auto-immunes dans la LLC

Barcellini et al, Haematologica, 2006

Etude rétrospective et prospective / 194 patients

LLC tous stades confondus+ manifestations auto-immunes



Pas d'étude systématique ou d'essai contrôle dans les maladies auto-immunes (AID)

Traitement de 1^{ère} ligne : Prednisolone 1mg/kg +++

Nouvelles options thérapeutiques: anticorps monoclonaux

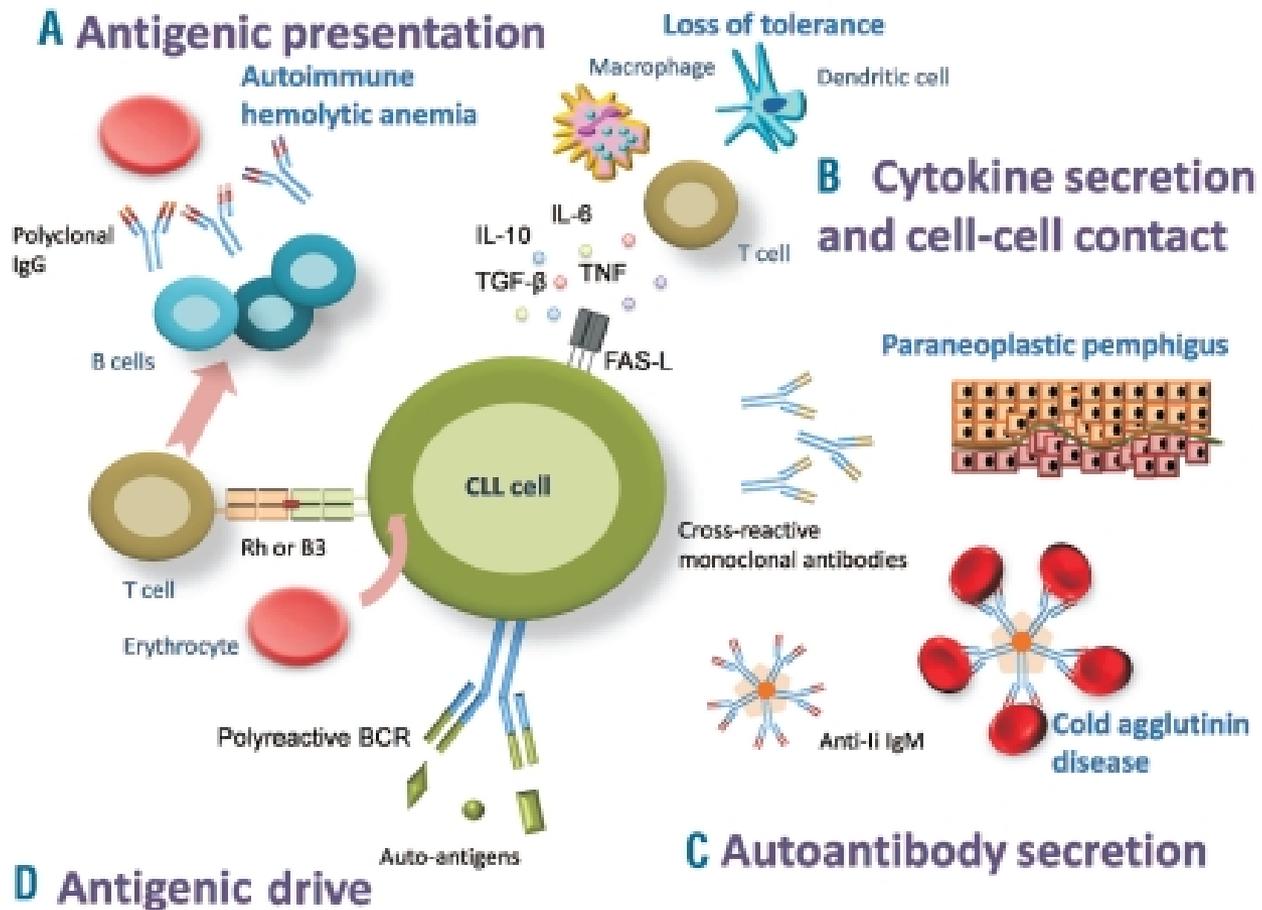
AHAI

- Taux de 4,5 à 11% des patients
- 20% au stade avancé
- Liée à LLC active
- IgG+++
- Bonne réponse aux corticoïdes
 - RFS à 5 ans : 54%
- Pas d'impact pronostic indépendant (sauf IgM)
 - Sur la survie
 - Ni sur la réponse au traitement de la LLC
- Principale cause de décès : infection

| Author, Date | Population | Number of patients, time interval | Outcome | Clinical/biological correlates |
|----------------------------------|--|--|--|---|
| Hamblin 1986 ⁵ | 195 patients from a single institution | 19 of 195 (9.7%), 1972-1985 15 AIHA 4 ITP | Not reported | Not reported |
| Kyasa 2000 ²⁴ | 132 patients from a single primary care system | 12 of 132 (9.1%), 1989-2001 6 AIHA 5 ITP 1 PRCA | OS not different to CLL patients without autoimmune complications | Not reported |
| Mauro 2000 ¹² | 1,203 patients from a single institution | 52 of 1,203 (4.3%), 1986-1996 | OS not different in DAT positive anemic CLL and DAT negative non-anemic CLL patients | High WCC, advanced age, male gender, active CLL |
| Barcellini 2006 ¹⁷ | 3,150 patients from the GIEMA group, 17 institutions | 194 of 3,150 (6.2%), unspecified time interval 129 AIHA 35 ITP | Not reported | AIHA associated with advanced stage active CLL, old age |
| Duck 2006 ²⁵ | National CLL registry of 964 patients | 63 of 964 (6.55%), 1971-2006 55 DAT pos at diagnosis 9 ITP or Evans | Not reported | High B2M, high CD38 |
| Visco 2008 ¹⁴ | 1,278 patients from 3 institutions | 64 of 1,278 (5%) ITP, 1996-2004 47 AIHA 28 DAT pos only | OS worse in CLL patients with ITP than those who never develop ITP. OS of patients with thrombocytopenia at diagnosis significantly worse than non-thrombocytopenic CLL regardless of etiology | High WCC, unmutated <i>IgVH</i> gene, high Zap70 |
| Zent 2008, 2009 ^{13,26} | 1,750 patients from a single institution | 75 of 1,750 (4.5%), 1995-2004 41 AIHA 35 ITP 9 PRCA 3 AIG | OS not different to CLL patients who never develop cytopenia. OS since cytopenia was superior in patients with immune cytopenia compared to cytopenia due to bone marrow failure | Male gender, unmutated <i>IgVH</i> gene, high Zap70, poor risk cytogenetics |
| Moreno 2010 ¹⁵ | 961 patients from a single institution | 70 of 960 (7%), 1980-2008 49 AIHA 20 ITP 1 Evans | OS not different to CLL patients who never develop AID. OS of immune cytopenia at presentation superior to OS of stage C at presentation | High WCC, high LDT, high B2M, high CD38 |

AIHA: autoimmune hemolytic anemia; ITP: immune thrombocytopenia; PRCA: pure red cell aplasia; DAT: direct anti-globulin test; OS: overall survival; WCC: white cell count; LDT: lymphocyte doubling time; B2M: beta 2 microglobulin; IgVH: immunoglobulin heavy chain variable region.

Hodgson et al, haematologica, 2011



Hodgson et al, haematologica, 2011

Etudes disponibles

| Schéma | Patients | Réponse AID | Durée de réponse AID | Réponse LLC | Durée de réponse LLC |
|--|---|-------------|----------------------|-------------|----------------------|
| CsA Cortes, Cancer 2001 | 16 AIHA* 29 AITP** | 63% 62% | 10 mois | NR | NR |
| Splénectomie Cusack, J Am Coll Surg 1997 | 29 AIHA 11 AITP | 69% 61% | 3-24 mois | NR | NR |
| Rituximab D'arena, Am J Hematol 2006 | 14 AIHA | 72% | NR | NR | NR |
| Alemtuzumab Karlsson, Leukemia 2007 | 5 AIHA | 100% | 12 mois | 60% | NR |
| R-CVP Bowen, Leuk&Lymph 2010 | 20 AIHA | 95% | 21,7 mois | 85% | 27,7 mois |
| RCD Kaufman, Leuk&Lymph 2009 | 21 AIHA 1 AITP 2 Evans | 100% | 22 mois | NR | NR |

Leukemia. 2011 Mar;25(3):473-8. Epub 2010 Dec 3.

Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia.

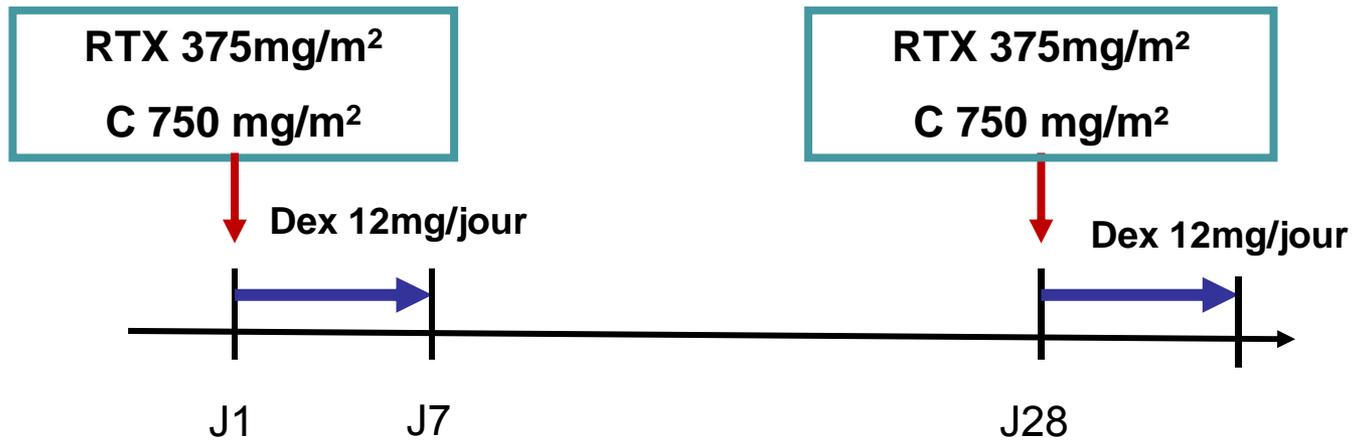
[Rossignol J](#), [Michallet AS](#), [Oberic L](#), [Picard M](#), [Garon A](#), [Willekens C](#), [Dulery R](#), [Leleu X](#), [Cazin B](#), [Ysebaert L](#).

Department of Hematology, Claude Huriez University Hospital, Lille, France.

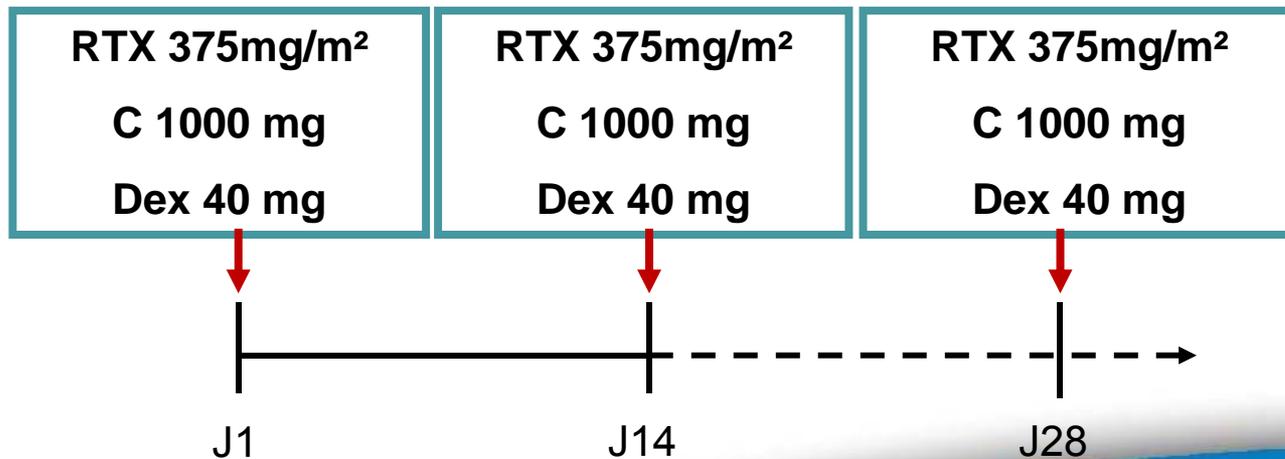
| | n=48 |
|---|------------|
| Type de manifestation Auto-Immune: | |
| - AIHA | 26 (54%) |
| - AITP | 9 (18.75%) |
| - Syndrome d'Evan | 8 (16.75%) |
| - PRCA | 5 (10.5%) |
| Sexe (F/M) | 19%/81% |
| LLC active Oui/Non (%) | 40%/60% |
| Intervalle entre le diagnostic de LLC et la manifestation auto-immune (mois) | 60 (0-240) |
| Age médian (intervalle) | 68 (41-85) |
| Traitement antérieur par Prednisone | 81% |
| Nombre médian de thérapies antérieures | 2 (0-6) |
| - Rituximab | 23% |
| - Splénectomie | 19% |
| Nombre médian de cycles de RCD (intervalle) | 4 (3-6) |

Thérapie: 2 schémas de RCD

(1) N= 27

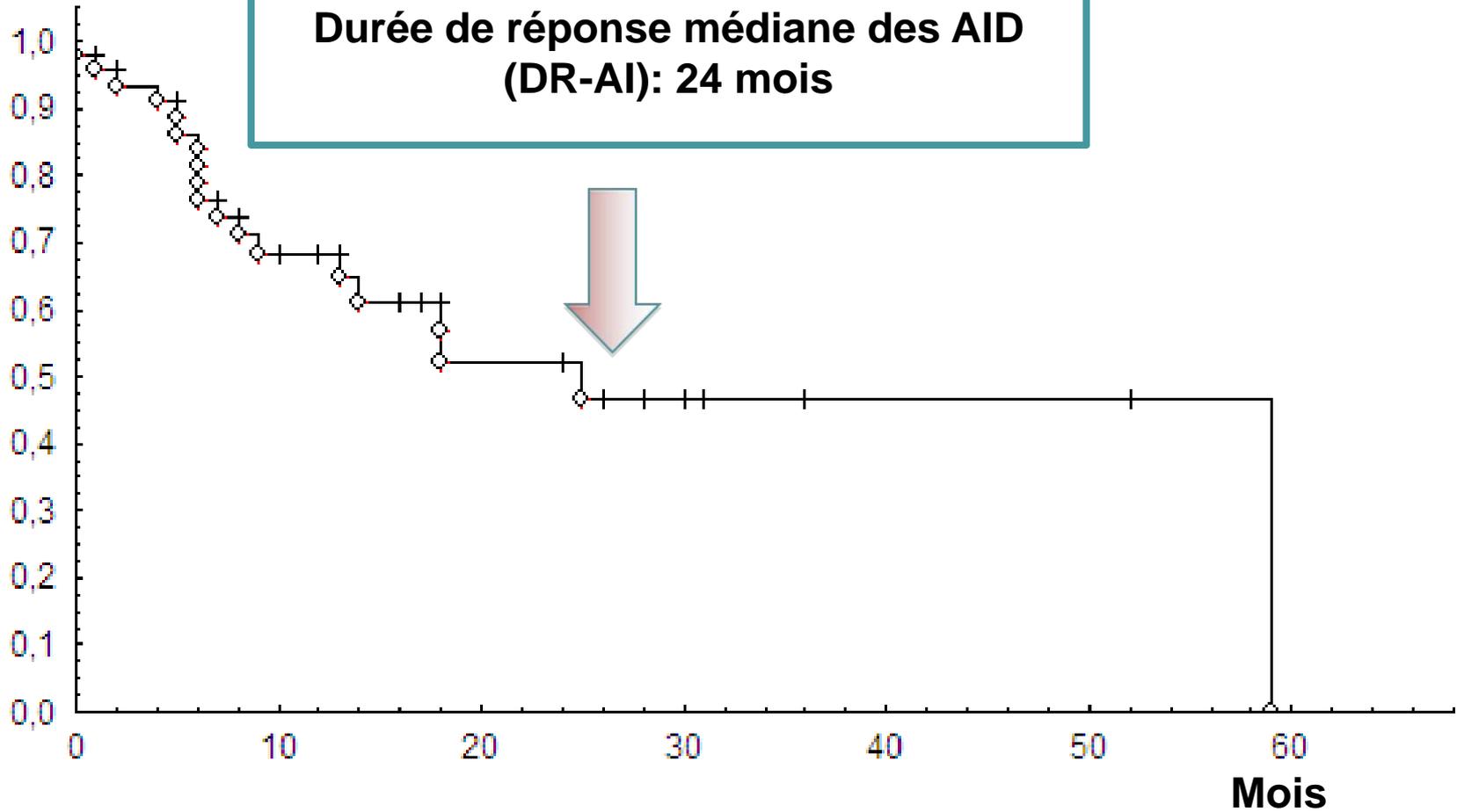


(2) N= 21

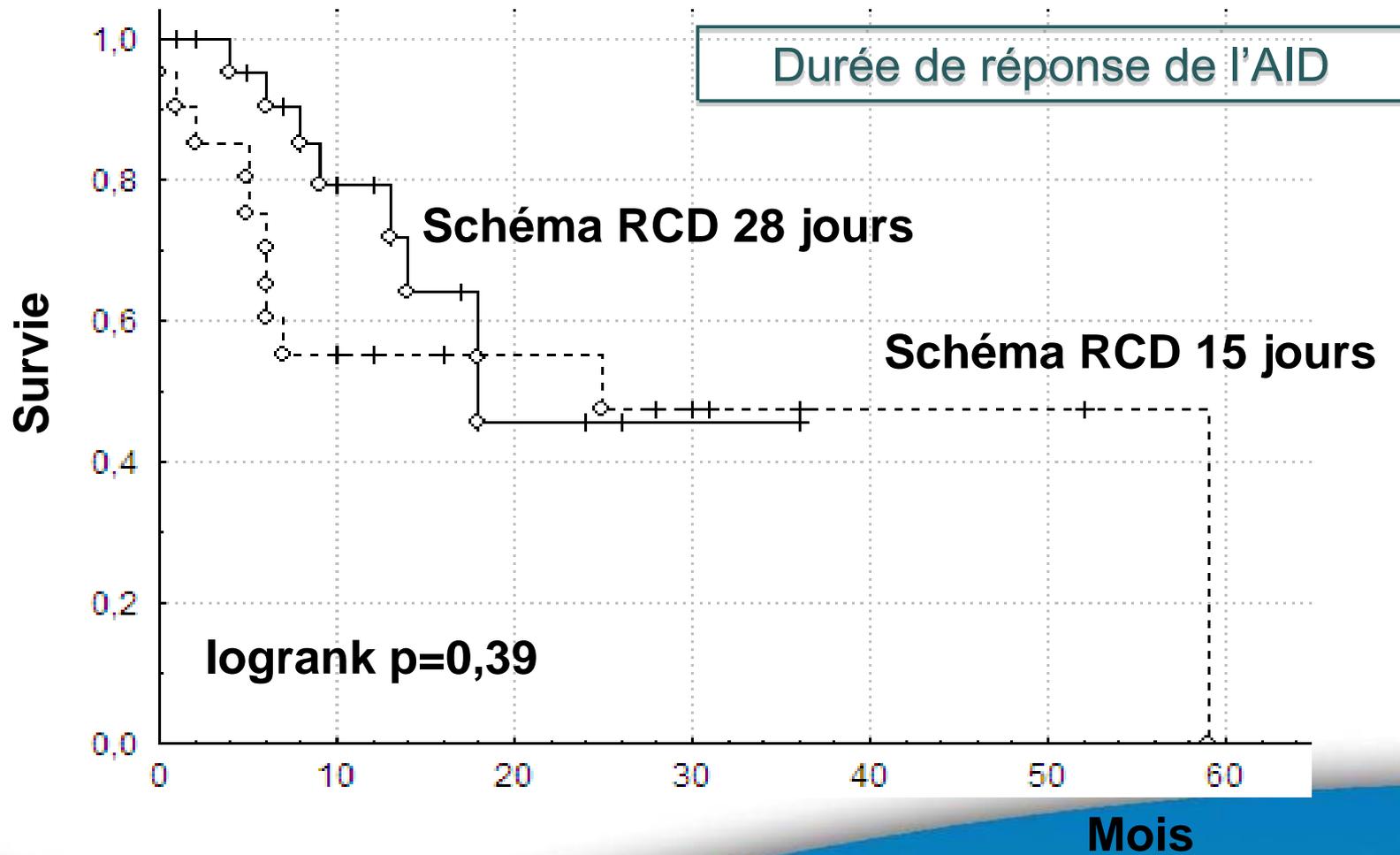


| Type d'AID | RC |
|---------------------------|-------------|
| TOUS PATIENTS | 83% |
| AIHA | 81% |
| AITP | 89% |
| Evans | 75% |
| PRCA | 100% |
| Toxicité grade 3-4 | 0 |

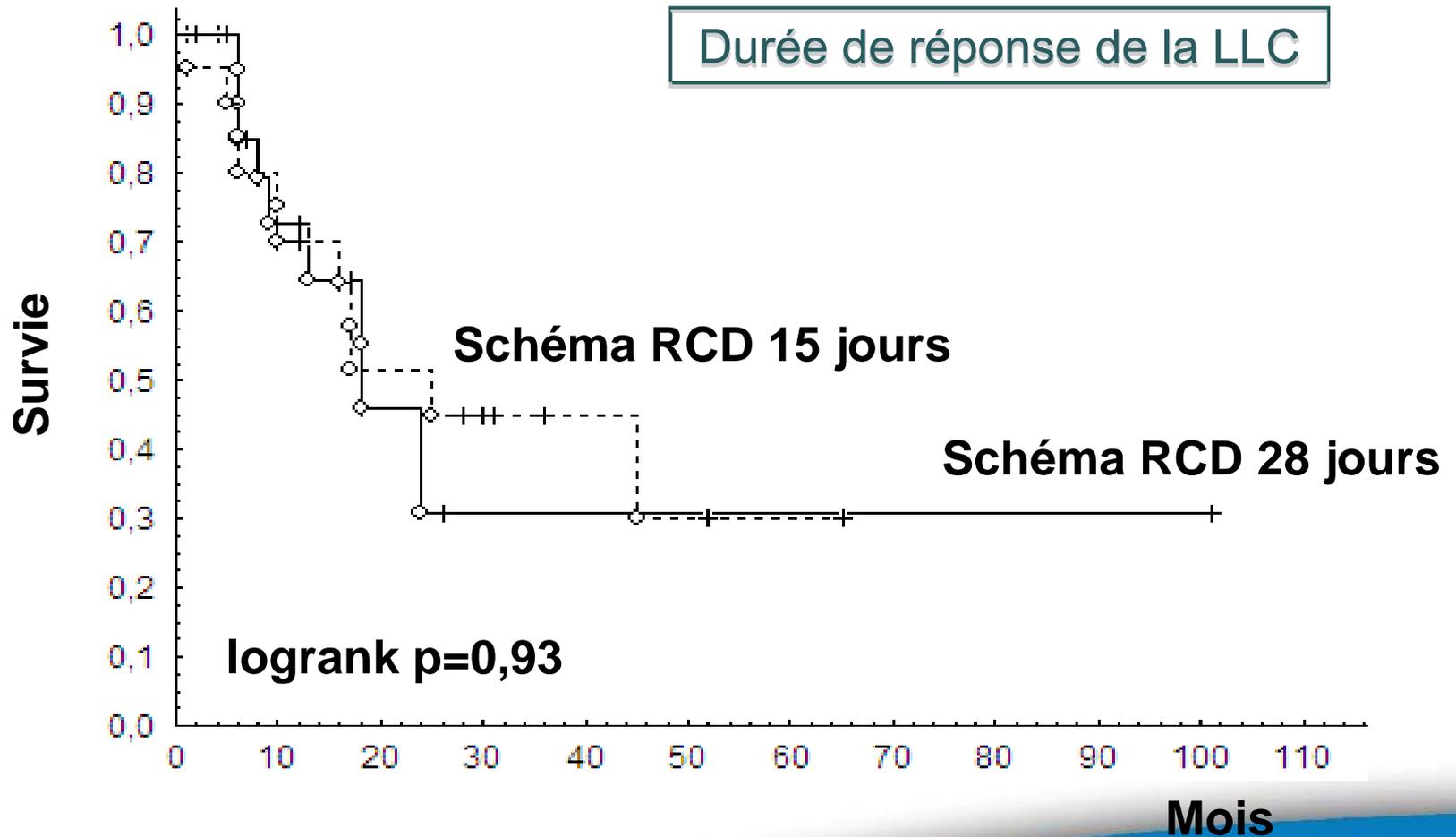
**Durée de réponse médiane des AID
(DR-AI): 24 mois**



Régimes RCD : durées de réponse similaires pour l'IAD et la LLC



Régimes RCD : durées de réponse similaires pour l'IAD et la LLC



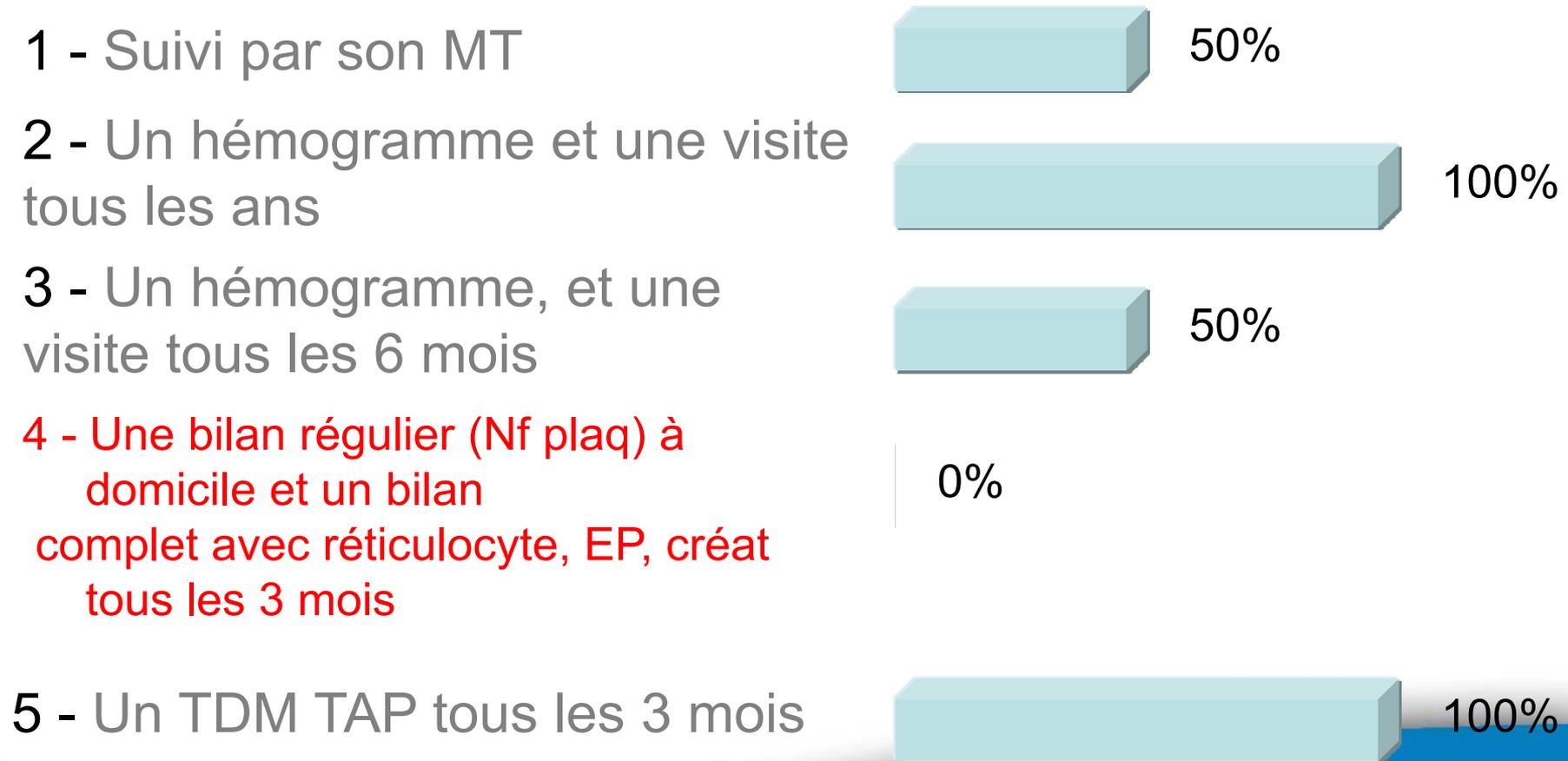
Mme T sera en RC après 6 RCD. Quelles surveillance ?



2

- 1 - Suivi par son MT
- 2 - Un hémogramme et une visite tous les ans
- 3 - Un hémogramme, et une visite tous les 6 mois
- 4 - Une bilan régulier (Nf plaq) à domicile et un bilan complet avec réticulocyte, EP, créat tous les 3 mois
- 5 - Un TDM TAP tous les 3 mois

Mme T sera en RC après 6 RCD. Quelles surveillance ?



Quelques notions modernes dans la prise en charge de la LLC.

Qui traiter ?

les « fits »

Les A, B progressifs et les C de Binet

Quel objectif

RC MRD neg

Comment ?

FCR

AlloG (après campath ?) si del 17 p)

La réponse

Les stades A et B «symptomatiques »

1. Mise en évidence d'un envahissement médullaire progressif responsable d'une dégradation notable de l'anémie et/ou de la thrombopénie
2. Importante splénomégalie (> 6 cm en dessous du rebord costal) ou splénomégalie évolutive ou symptomatique
3. Importante masse ganglionnaire (> 10 cm dans son plus grand diamètre) ou adénopathies évolutives ou symptomatiques
4. Augmentation de la lymphocytose de plus de 50% sur plus de 2 mois, ou TDL de moins de 6 mois (Pour les lymphocytoses < 30 G/l une surveillance plus longue est nécessaire)
5. AHAI ou PTI cortico-résistant
6. Signes généraux

Critères NCI-IWCLL 2008

Index de comorbidité (CIRS)

1- Heart

2- Blood pressure

3- Vascular

4- Respiratory

5- Ear, nose, throat

6- Upper gastro-intestinal

7- Lower gastro-intestinal

8- Liver

9- Renal

10- Genitourinary

11- Musculoskeletal

12- Endocrine/Metabolic

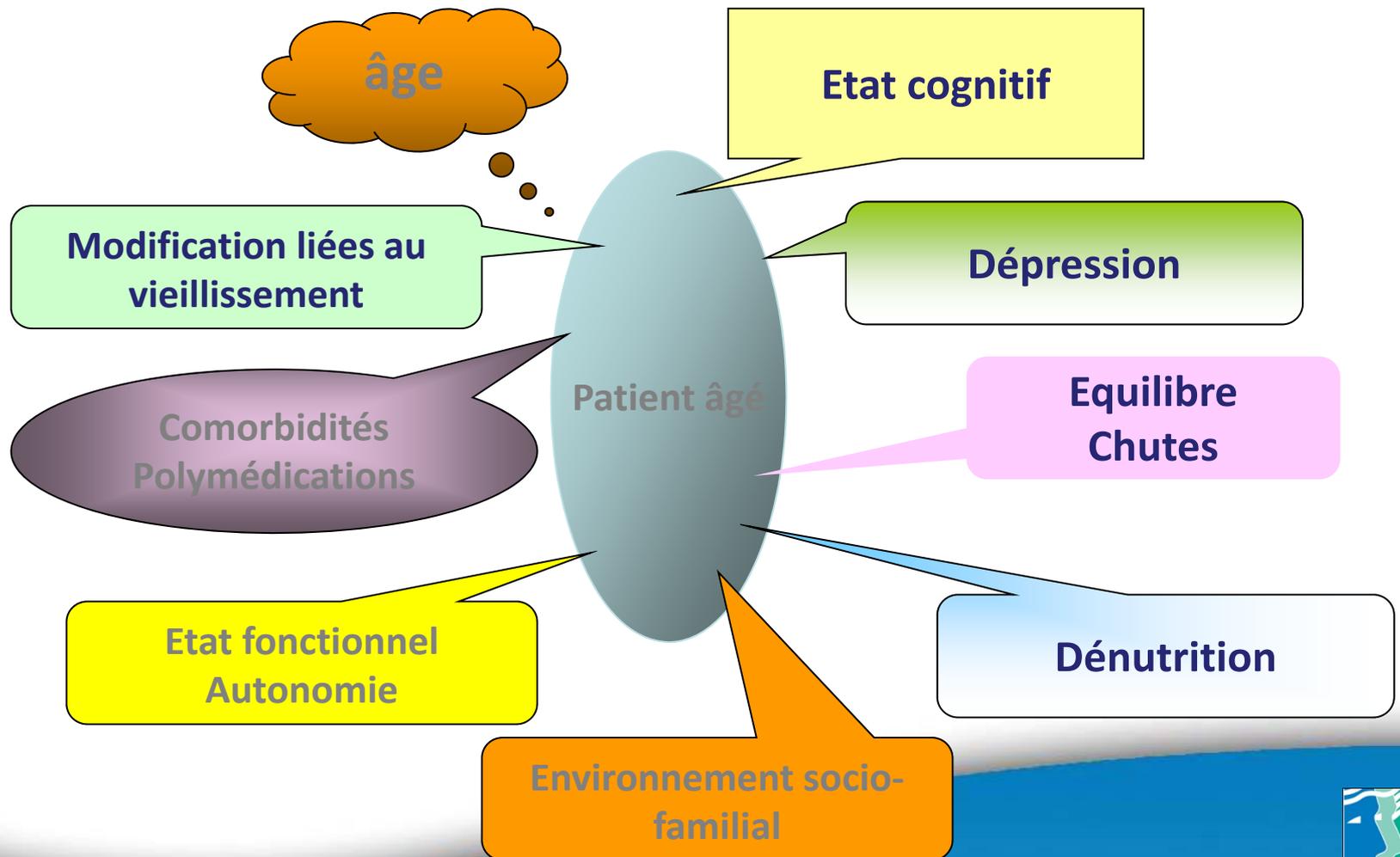
13- Neurological

14- Psychiatric

FIT \Rightarrow Total score \leq 6

0 : no problem; 1 : mild; 2 : moderate; 3 :
severe; 4 : extremely severe

Complexité des sujets âgés



Critères de réponse dans la LLC (1)

Réponse Complète

Normalisation du nombre de leucocytes sanguins ($<4.10^9/L$) et des autres paramètres hématologiques

Absence d'adénopathie clinique ($>1,5$ cm), d'Hépatomégalie et de splénomégalie

Absence d'envahissement médullaire à la ponction ($<30\%$ de lymphocytes) et à la biopsie (essais cliniques)

Disparition de tous les symptômes reliés à la LLC

Réponse Partielle (PR) : si un ou plus des éléments suivants

Diminution $\geq 50\%$ de la lymphocytose sanguine par rapport à la valeur avant le début du traitement

Réduction $\geq 50\%$ de la taille des adénopathies

Réduction $\geq 50\%$ de la splénomégalie et/ou de l'hépatomégalie

Taux sanguins de PNN, plaquettes et Hb normaux

M. Hallek, Blood 2008
Guidelines NCI

Critères de réponse dans la LLC (2)

Maladie progressive = au moins un des éléments après ou en cours de traitement

Progression des adénopathies présentes au diagnostic ou apparition de nouveaux sites

Augmentation $\geq 50\%$ du foie ou de la rate ou apparition d'une hÉpatomégalie ou d'une splénomégalie

Augmentation $\geq 50\%$ du nombre de lymphocytes sanguins avec au moins 5000/mm³

Transformation en une pathologie plus agressive à l'histologie
Apparition d'une cytopénie relié à la LLC

Maladie stable = non réponse

Pas de RC, ni RP mais pas de maladie progressive

*Echec au traitement = non réponse, maladie stable
maladie progressive*

M. Hallek, Blood 2008
GuidelinesNCl

Critères de réponse dans la LLC (3)

- § *TTP (Temps jusqu'à progression -Time To Progression)*
 - ✓ Temps entre la randomisation et la progression

- § *SSP (Survie Sans Progression) - PFS (Progression-Free survival)*
 - ✓ Temps entre la randomisation et la progression ou le décès

- § *Survie globale (SG) – Overall Survival (OS)*
 - ✓ Temps entre la randomisation et le décès qu'elle qu'en soit la cause

- § *Rechute - Relapse*
 - ✓ Lorsqu'il y a progression après au moins 6 mois si une RC ou RP a été obtenue auparavant

- § *MRD (Minimal Residual Disease)*
 - ✓ Existence d'une MDR (PCR) même en cas de RC chez de nombreux patients
 - rôle d'un traitement « éradicateur » sur le bénéfice clinique ?
 - ✓ Réponse clinique en cas d'absence de MRD (< 1 cellule LLC/10 000 leucocytes)