

CLASSIFICATION ET PRONOSTIC DES HEMOPATHIES MALIGNES

Dr BEN NEJI Hend

Collège de réanimation médicale Juin 2013

Progrès en onco-hématologie:

- Nouvelles molécules (inhibiteurs de tyrosine kinase, Ac monoclonaux, ATRA..)
- Nouveaux protocoles
- Supportive care
- Facteurs de croissance

Hémopathies **lymphoïdes** vs hémopathies **myéloïdes**

Hémopathies **aigues** vs hémopathies **chroniques**

Hémopathies aiguës

- Leucémies aiguës
 - LA myéloblastiques (LAM)
 - LA lymphoblastiques (LAL)
- Leucémie/lymphome de Burkitt

LES LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES (LAM)

LAM

- Prolifération clonale de précurseurs myéloïdes bloqués à un stade précoce de leur maturation envahissant la moelle et s'accompagnant d'insuffisance médullaire ($\geq 20\%$ de blastes)
- Age médian: 62 ans
- Classification Cytologique (M0 à M7)
Cytogénétique+++++
Moléculaire ++

Classification OMS 2008 des Leucémies aiguës myéloblastiques et hémopathies apparentées (d'après Vardiman et al, Blood 2009;114:937-951)

Leucémies aiguës myéloblastiques avec recurrent genetic abnormalities

- LAM avec t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
- LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
- LAP avec t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
- LAM avec t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
- LAM avec t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
- LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
- AML (megacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
- Entité provisoire: LAM avec mutation de NPM1
- Entité provisoire: LAM avec mutation de CEBPA

Leucémies aiguës myéloblastiques avec dysmyéopoïèse

Néoplasies myéloïdes iatrogéniques

Leucémies aiguës myéloïdes sans autre spécificité

- LAM faiblement différenciées
- LAM sans maturation
- LAM avec maturation
- Leucémie aiguë myélomonocytaire
- Leucémie aiguë monocytaire/monoblastique
- Leucémies aiguës érythroïdes
- Leucémie aiguës mégacaryoblastique
- Leucémie aiguës à basophiles
- Panmyélose aiguë avec myélofibrose

Sarcome granulocytaire

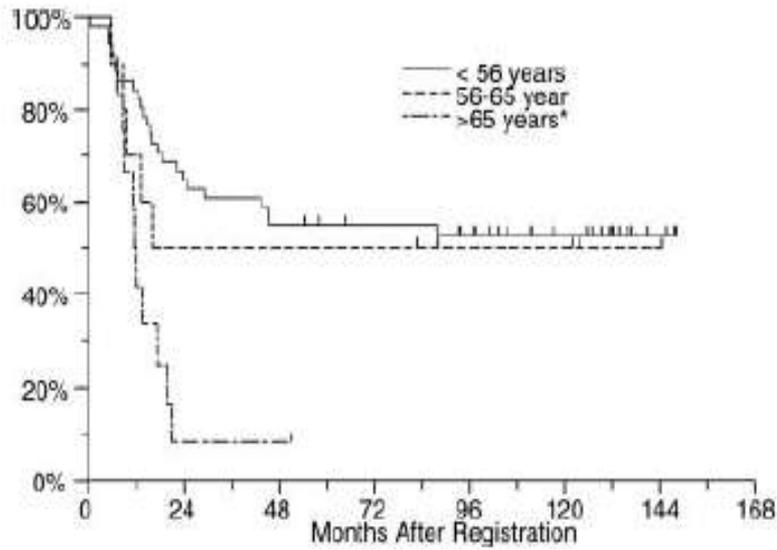
Proliférations myéloïdes du syndrome de Down

- Myélopoïèse anormale transitoire
- Leucémies myéloïdes du syndrome de Down

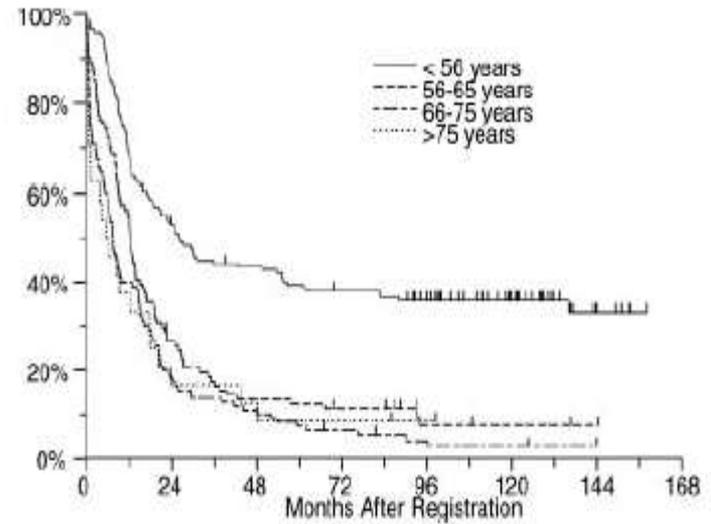
Néoplasies dendritique plasmocytoïdes blastiques

Pronostic

- **Age** (comorbidités, cytogénétique défavorable, LAM secondaires, tolérance CT, résistance ++ MDR gene)
- Leucocytose initiale
- **Cytogénétique** ++++ (groupes de risque)
- **Anomalies moléculaires** ++++ (caryotype normal)
- Réponse au traitement



SG en fonction de l'âge (cytogénétique favorable)



SG en fonction de l'âge (cytogénétique intermédiaire)

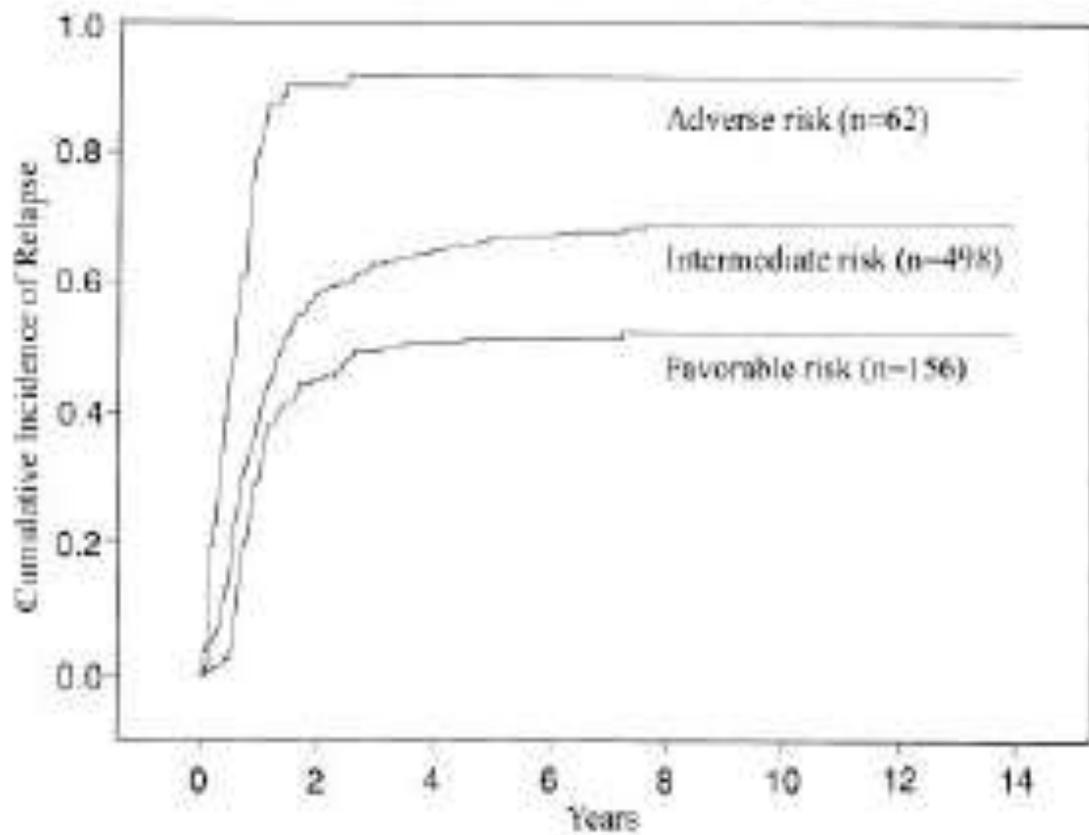
Pronostic

- **Age** (comorbidités, cytogénétique défavorable, LAM secondaires, tolérance CT, résistance ++ MDR gene)
- Leucocytose initiale
- **Cytogénétique** +++++ (groupes de risque)
- **Anomalies moléculaires** +++++ (caryotype normal)
- Réponse au traitement

Risk Group	Abnormality	Comment
Favorable	t(8;21) t(15;17) inv(16)	Whether alone or in conjunction with other abnormalities.
Intermediate	Normal +8 +21 +22 del(7q) del(9q) Abnormal 11q23 All other structural/numerical abnormalities	ie, Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse. Lack of additional favorable or adverse cytogenetic changes.
Adverse	-5 -7 del(5q) Abnormal 3q Complex	Whether alone or in conjunction with intermediate-risk or other adverse-risk abnormalities.

Hierarchical prognostic classification, derived taking into consideration the influence of additional cytogenetic abnormalities on outcome, and used for directing treatment approach in the current MRC AML 12 trial.

Classification LAM en fonction des anomalies cytogénétiques



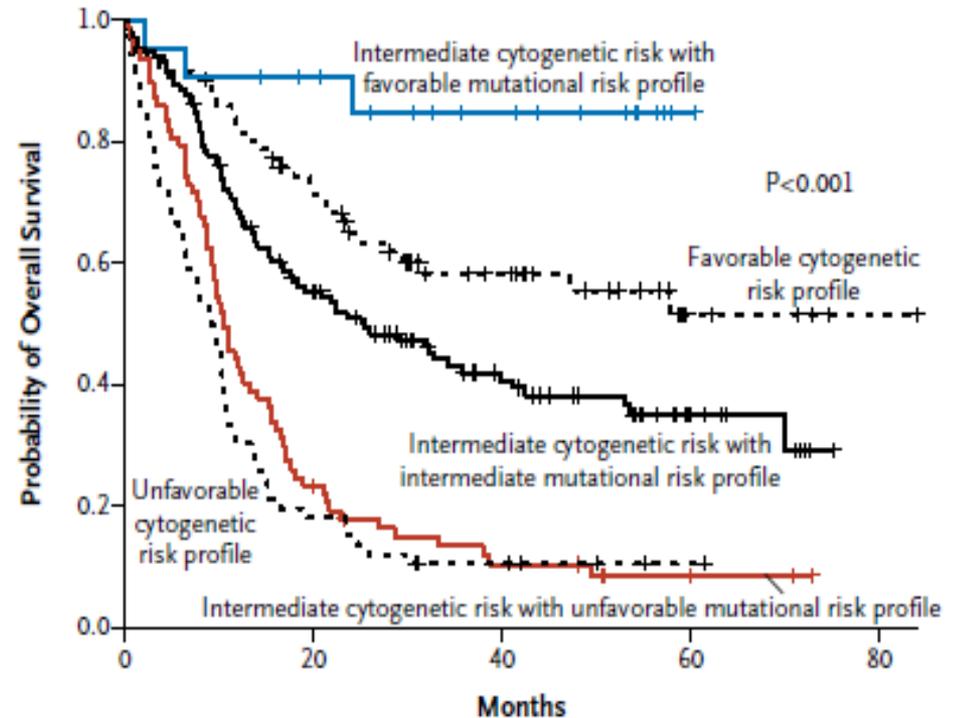
Risque de rechute en fonction de la cytogénétique

Byrd et al Blood 2002

Anomalies moléculaires

A Revised Risk Stratification

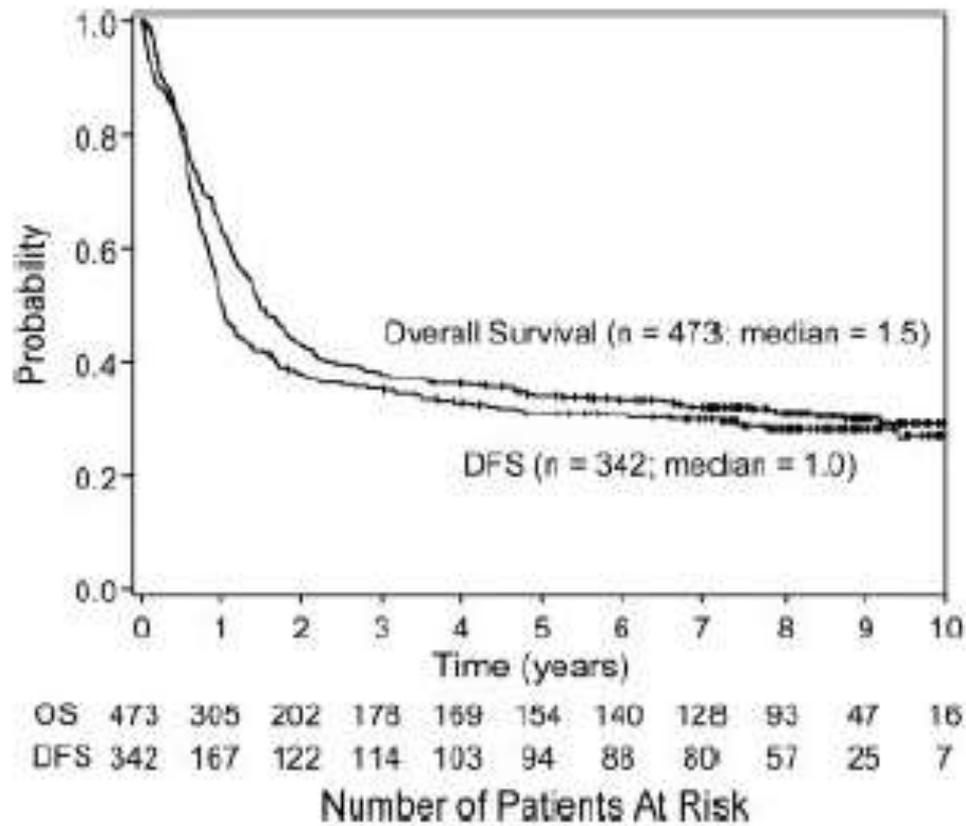
Cytogenetic Classification	Mutations	Overall Risk Profile	
Favorable	Any	Favorable	
Normal karyotype or intermediate-risk cytogenetic lesions	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Mutant <i>NPM1</i> and <i>IDH1</i> or <i>IDH2</i>	Favorable
	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Wild-type <i>ASXL1</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>PHF6</i> , and <i>TET2</i>	
	<i>FLT3</i> -ITD-negative or positive	Mutant <i>CEBPA</i>	Intermediate
	<i>FLT3</i> -ITD-positive	Wild-type <i>MLL</i> -PTD, <i>TET2</i> , and <i>DNMT3A</i> and trisomy 8-negative	Unfavorable
	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Mutant <i>TET2</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>ASXL1</i> , or <i>PHF6</i>	
<i>FLT3</i> -ITD-positive	Mutant <i>TET2</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>DNMT3A</i> , or trisomy 8, without mutant <i>CEBPA</i>		
Unfavorable	Any	Unfavorable	



Patel et al NEJM 2012

ttt LAM en Tunisie (adultes, enfants)

- 1 cure d'induction(anthracycline + aracytine quelque soit le groupe de risque) → obtention d'une rémission
- Cytogénétique favorable → 3 consolidations
- Cytogénétique intermédiaire ou favorable →
Allogreffe de CSH à partir d'un donneur
intrafamilial



OS et DFS protocole CALGB 9222

**LEUCEMIE AIGUE
PROMYELOCYTAIRE (LAM3)**

LAM3

- Cytogénétique t(15;17) (q22; q21)
- Transcrit PML-RAR α
- CIVD au diagnostic +++++
- Urgence thérapeutique ++
- LAM de bon pronostic ttt ciblé **ATRA**

90 à 95 % RC

DFS à 6 ans 86 %

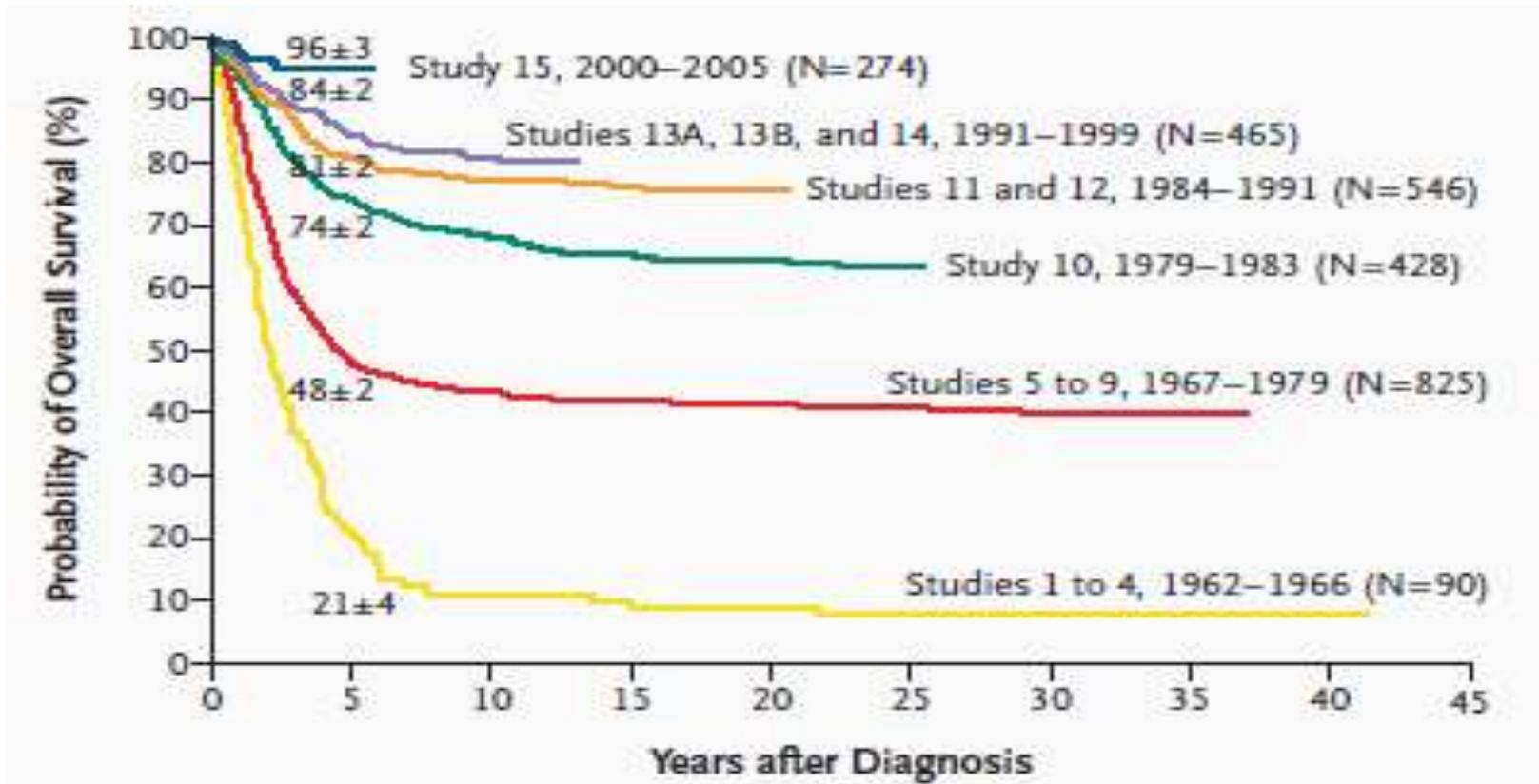
ATRA Sd ou retinoic acid syndrom

- Incidence 2 à 27%
- Entre J2 et J21 (médiane à J10) associant fièvre, prise de poids, infiltrat pulmonaire interstitiel, détresse respiratoire, épanchement pleural ou péricardique, hypotension, IRA
- Libération de cytokines IL6, IL8, TNF α
- **Dg différentiel:** OAP, Hgie alvéolaire, pneumopathie infectieuse
- ttt dexamethasone 10 mg x2/j + arrêt ATRA

LES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES (LAL)

- **Maladie de l'enfant++**
- **Curable ++**

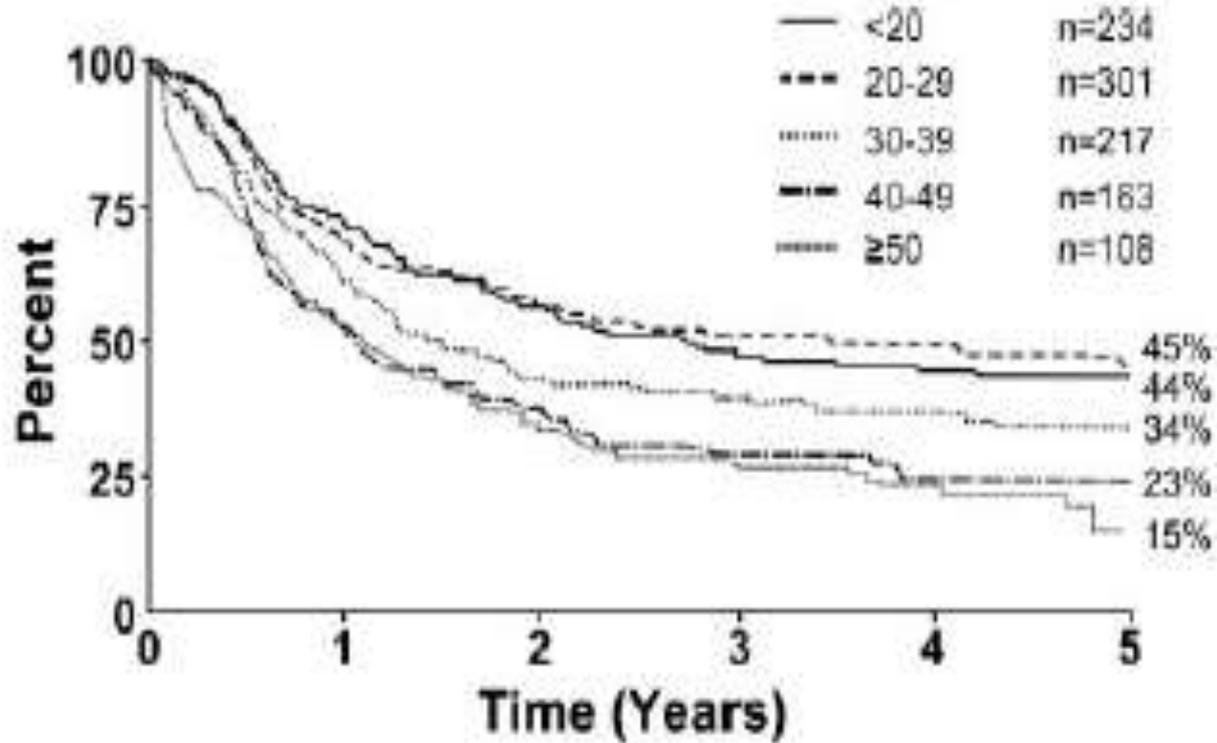
Evolution résultats thérapeutiques LAL enfant



Pronostic

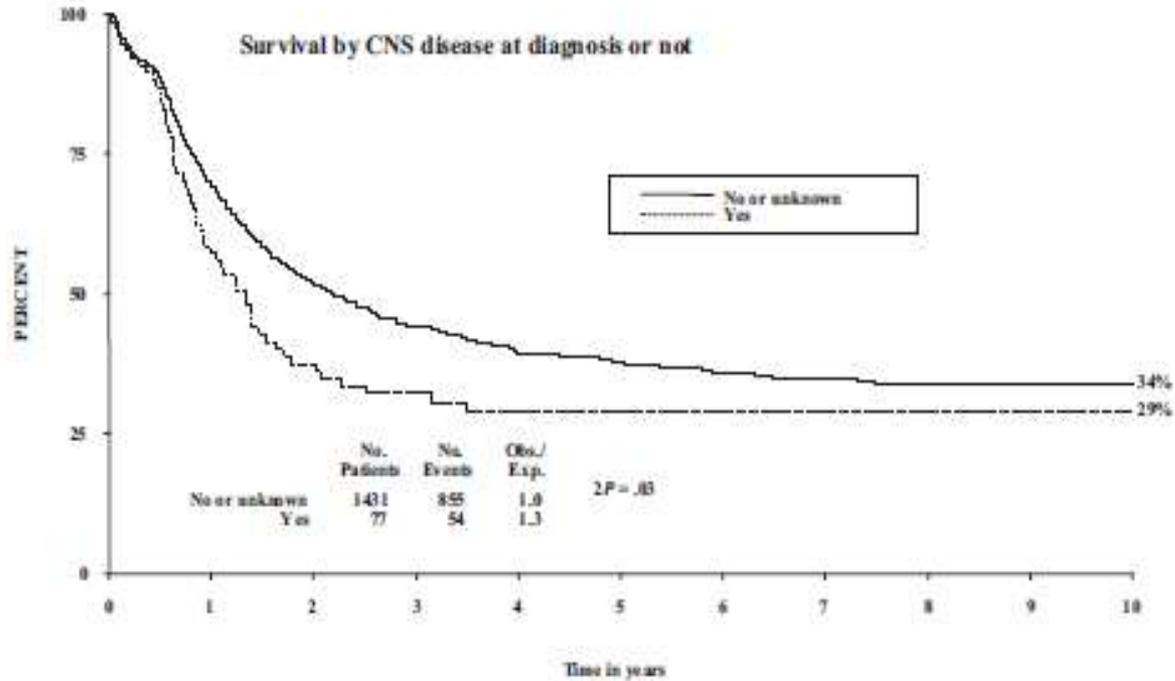
- Age **enfant > adulte** 2-10 ans++
- Leucocytose initiale
- Atteinte su système nerveux central
- Immunophénotypage B vs T
- **Cytogénétique +++++**
- Anomalies moléculaires
- Réponse au traitement réponse précoce+++

Survie globale et âge (MRC/ECOG)



- Enfants: cut-off GB > 50 000 risque élevé de rechute → intensification du traitement
- Adultes >30 000 LAL B
> 50 000 LALT

Survie et atteinte du SNC



Immunophénotypage des LAL

Toutes les LAL-B ont au moins 2 des 3 Ag suivants : CD19 +, CD22 + (s ou c), cCD79a +			
	CD10	cμ	s Ig
B-I (Pro-B)	-	-	-
B-II (Common ALL)	+	-	-
B-III (Pre-B)	±	+	-
B-IV (Mature B)	±	±	+

Pour affirmer le caractère T : cCD3 +				
Ensuite on peut classer en 4 stades :	CD7	CD2 et/ou CD5 et/ou CD8	CD1a	sCD3
T-I (Pro-T ou early T)	+	-	-	-
T-II (Pre-T)	+	+ (au moins un)	-	-
T-III (thymocytes communs, corticaux, intermédiaires)	+/-	+ (au moins un) CD4+ et CD8+	+	+/-
T-IV (Mature T) Groupe a : TCR •/• + Groupe b : TCR •/• +	+/-	+ (au moins un) CD4+ ou CD8+	-	+

Remarque : T-I et T-II sont parfois regroupés = thymocytes immatures ou prothymocytes.

- Enfant : pronostic LALB > LALT
- Adulte ; pronostic LALT > LAL B
- **Sont considérés de mauvais pronostic:**

LAL pro B (association t(4,11))

LAL pré-pré B

LAL T immature

Cytogénétique

- Pronostic favorable **t(12;21)** enfant++
hyperdiploidie (>50 chr)
- Pronostic défavorable **t(9;22)** ou **chr Philadelphie**
t(4;11)
hypodiploïdie
caryotype complexe

LAL de l'enfant

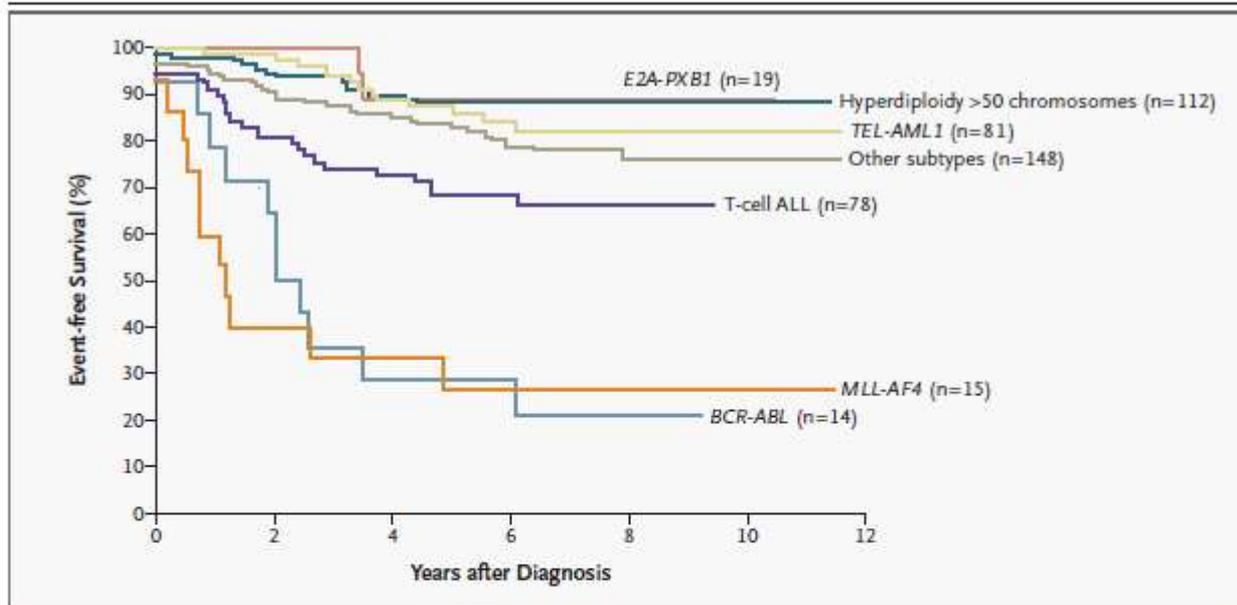
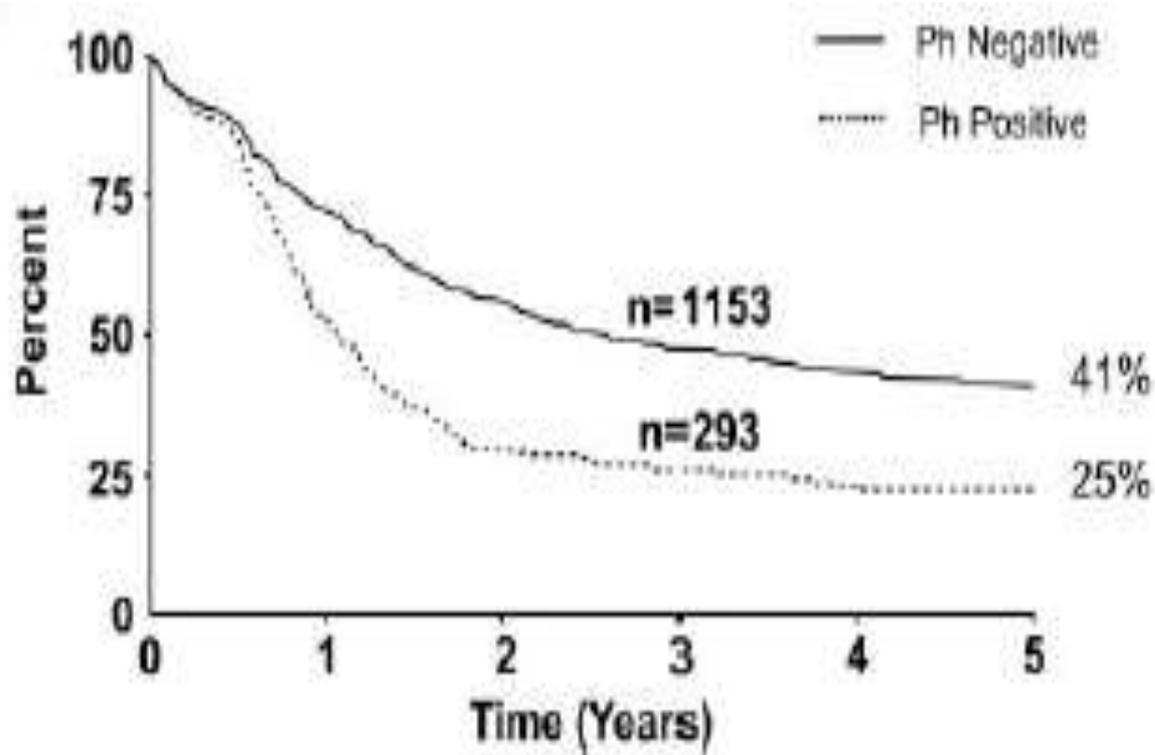


Figure 5. Kaplan–Meier Analysis of Event-free Survival According to the Subtype of Leukemia in 467 Children with ALL Who Were Enrolled in Three Consecutive Treatment Protocols at St. Jude Children’s Research Hospital from 1991 to 1999.

Patients with t(1;19) leading to E2A-PBX1 fusion, hyperdiploidy involving more than 50 chromosomes, or TEL-AML1 fusion have a favorable treatment outcome, with mean (±SE) five-year event-free survival rates of 89.5±7.3 percent, 88.3±3.3 percent, and 87.5±4.0 percent, respectively, whereas those with t(4;11) leading to MLL-AF4 fusion and t(9;22) leading to BCR-ABL fusion have a dismal prognosis, with five-year event-free survival rates of 26.7±11.4 percent and 28.6±10.8 percent, respectively. The prognosis is intermediate for patients with other B-cell–lineage ALL (83.6±3.3 percent) and T-cell ALL (68.6±5.9 percent).

Adulte t(9;22) présente dans 25% LAL



Traitement des LAL

- Induction à 4-5 drogues (corticoïdes, endoxan, daunorubicine, asparaginase, oncovin+/- methotrexate) + **PL** → rémission
- Cytogénétique défavorable → allogreffe
- Si pas de donneur ou cytogénétique favorable → cures de consolidation+ tt d'entretien

Durée totale du tt: 2 à 3 ans

- **LAL Ph+** chimio+**GLIVEC** (inhibiteur de tyrosine kinase inhibe bcr-abl)

LYMPHOME DE BURKITT

Lymphome/leucémie de Burkitt (1)

- Leucémie de Burkitt=lymphome de Burkitt avec envahissement médullaire
- Lymphome malin B lié au virus EBV (90% cas forme endémique)
- Atteinte médullaire et méningée fréquentes
- Sd tumoral important++ **agressif**
- **Urgence thérapeutique index mitotique élevé**

Lymphome de Burkitt (2)

- Bon pronostic ++
- Formes localisées: EFS à 5ans \geq 90%
- ttt : polychimiothérapie intensive sur une courte durée + prophylaxie méningée
- **Risque de syndrome de lyse ++++++**

HEMOPATHIES CHRONIQUES

SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

SMD

Affections clonales de la cellule souche hématopoïétique caractérisées par:

- Dysplasie d'une ou plus des 3 lignées myéloïdes
- Une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche.
- Evolution possible en leucémie aiguë myéloïde (LAM) : états pré-leucémiques les plus frq chez l'adulte

SMD

- Age médian 70-75 ans
- **Cytogénétique**: intérêt diagnostique et pronostique
- Pronostic: **score IPSS** (% de blastes, cytogénétique, nombre de cytopénies)

Risque	IPSS	MEDIANE DE SURVIE (ans)
BAS	0	5.7
INTERMEDIARE 1	0.5 à 1	3.5
INTERMEDIAIRE 2	1.5 à 2	1.2
HAUT	≥2	0.4

	Sang	Moelle
Anémie réfractaire	Anémie, absence de ou rares blastes	Dysplasie érythroblastique isolée < 5% de blastes < 15% de sidéroblastes en couronne
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée	Cytopénie (bicytopénie ou pancytopénie), absence ou rares blastes, pas de corps d'Auer, monocytose < 1000/µl	Dysplasie dans ≥ 10% des cellules dans au moins deux lignées < 5% de blastes, pas de corps d'Auer < à 15% de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	Anémie, absence de blastes	Dysplasie érythroblastique isolée < 5% de blastes ≥ 15% de sidéroblastes en couronne
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée et sidéroblastes en couronne	Cytopénie (bicytopénie ou pancytopénie), absence ou rares blastes, pas de corps d'Auer, monocytose < 1000/µl	Dysplasie dans ≥ 10% des cellules dans au moins deux lignées myéloïdes < 5% de blastes, pas de corps d'Auer ≥ 15% de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1)	Cytopénies < 5% de blastes, pas de corps d'Auer, monocytose < 1000/µl	Dysplasie uni- ou multilignée 5 à 9% de blastes Pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB-2)	Cytopénies < 20% de blastes ± corps d'Auer, monocytose < 1000/µl	Dysplasie uni- ou multilignée 10 à 19% de blastes ± corps d'Auer
Syndrome myélodysplasique avec délétion isolée du chromosome 5: 5q -	Anémie avec plaquettose normale ou augmentée < 5% de blastes	Mégacaryocytes normaux ou augmentés avec noyaux hypolobés < 5% de blastes, pas de corps d'Auer Délétion isolée (5q)
Syndrome myélodysplasique non classé	Cytopénies, absence de ou rares blastes, pas de corps d'Auer	Dysplasie de la lignée granuleuse ou mégacaryocytaire < 5% de blastes, pas de corps d'Auer

Classification OMS 2008 des SMD

SMD

- **ttt SMD faible risque** symptomatique++
- Support transfusionnel: CGR, chélation du fer, CPA si Sd Hgique, prise en charge de la neutropénie fébrile (déficit fonctionnel dans les PNN dans les SMD)
- **ttt SMD haut risque** : allogreffe si donneur HLA identique
- Nouvelles molécules agents hypométhylants (**azacitidine**, décitabine)

**SYNDROMES
MYELOPROLIFERATIFS**

SMP

- Prolifération clonale d'une ou plusieurs lignées cellulaires myéloïdes (hyperplasie d'une ou plusieurs myéloïdes avec différenciation terminale)
- Maladies chroniques
- Risque de transformation en LAM
- Evolution vers la fibrose médullaire
- Hématopoïèse extra-médullaire avec métaplasie myéloïde (rate, foie)

SMP

- Leucémie myéloïde chronique (LMC)
- Polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez(PV)
- Thrombocytémie essentielle (TE)
- Splénomégalie myéloïde chronique ou myélofibrose primitive (MF)

Mutation du gène codant pour la protéine Jak2++

LMC

- Caractérisée par la **t(9;22)** (q34;q11)
- Gène **bcr-abl** (PCR)
- Risque de transformation en LAM (évolution en 3 phases chronique, accélérée, acutisation)
- tt ciblé **imatinib (GLIVEC)** inhibiteur de tyrosine kinase
- Allogreffe: indications limitées
- Inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération++

Autres SMP

- TE: survie à 10 ans > 90%
risque thrombose veineuse++
risque hémorragique+ (thrompathie)
ttt: aspirine, hydroxyurée
- PV: risque thrombose
risque hémorragique
évolution vers la fibrose médullaire
ttt: aspirine, saignées, hydroxyurée

HEMOPATHIES LYMPHOIDES

Diagnostic = Classification OMS 2008

HEMOPATHIES LYMPHOÏDES B

HEMOPATHIES LYMPHOÏDES A PRECURSEURS B

Leucémie/lymphome lymphoblastique B

HEMOPATHIES LYMPHOÏDES B MATURES

Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire

Leucémie prolymphocytaire

Lymphome lymphoplasmocytaire

Lymphome B de la zone marginale

Extraganglionnaire de type MALT

Ganglionnaire, parfois monocytoïde

Splénique

Proliférations plasmocytaires (myélome, plasmocytome)

Lymphomes folliculaires

Lymphomes à cellules du manteau

Lymphomes diffus à grandes cellules

Variantes :

Centroblastique

Immunoblastique

Riche en cellules T

Type granulomateuse lymphomatoïde

Anaplasique

Plasmoblastique

Du médiastin

Primitif des séreuses

Intravasculaire

Lymphome de Burkitt / Leucémie à cellules de Burkitt

HEMOPATHIES LYMPHOÏDES T

HEMOPATHIES LYMPHOÏDES A PRECURSEURS T

Leucémie/lymphome lymphoblastique T

HEMOPATHIES LYMPHOÏDES MATURES T

Leucémie/Lymphome prolymphocytaire T

Leucémie/Lymphome à cellules à grains

Leucémie/Lymphome à cellules NK

Leucémie/Lymphome T de l'adulte (HTLV1-)

Lymphome extranodal T/NK

Lymphome T avec entéropathie

Lymphome T gamma-delta

Lymphome T sous cutané de type panniculite

Mycosis fongoïde / Syndrome de Sézary

Lymphome anaplasique à grandes cellules

Lymphomes T périphériques

Lymphomes T angio-immunoblastiques

LYMPHOMES HODGKINIENS

Nodulaires à prédominance lymphocytaire

Classiques

De type scléro-nodulaire

De type cellularité mixte

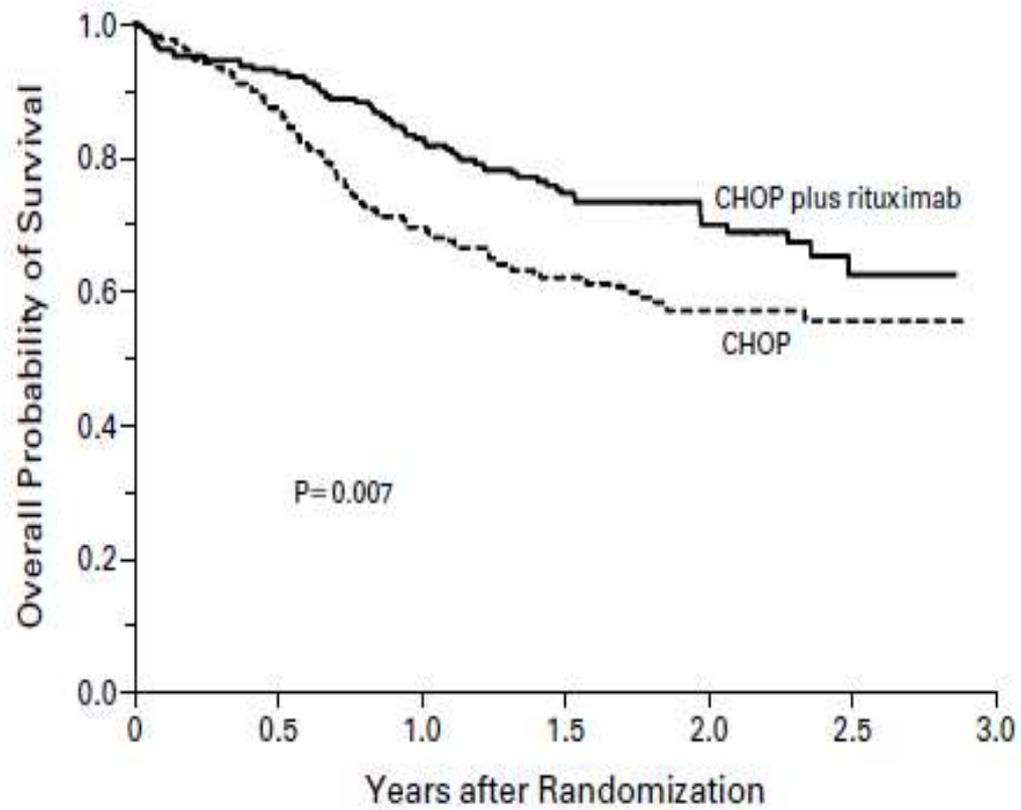
Lymphomes à grandes cellules = agressifs

vs

Lymphomes à petites cellules = indolents

Lymphome B à grandes cellules

- Lymphome B à grandes cellules **LBDGC**
- Pronostic : index **IPI** (performans status, LDH, Stade)
- TT: chimio (**CHOP**) + rituximab (MABTHERA anti CD20)
- Autogreffe en première ligne ou en rechute
- Tunisie protocole GELT 2008 (pas de PET scan)



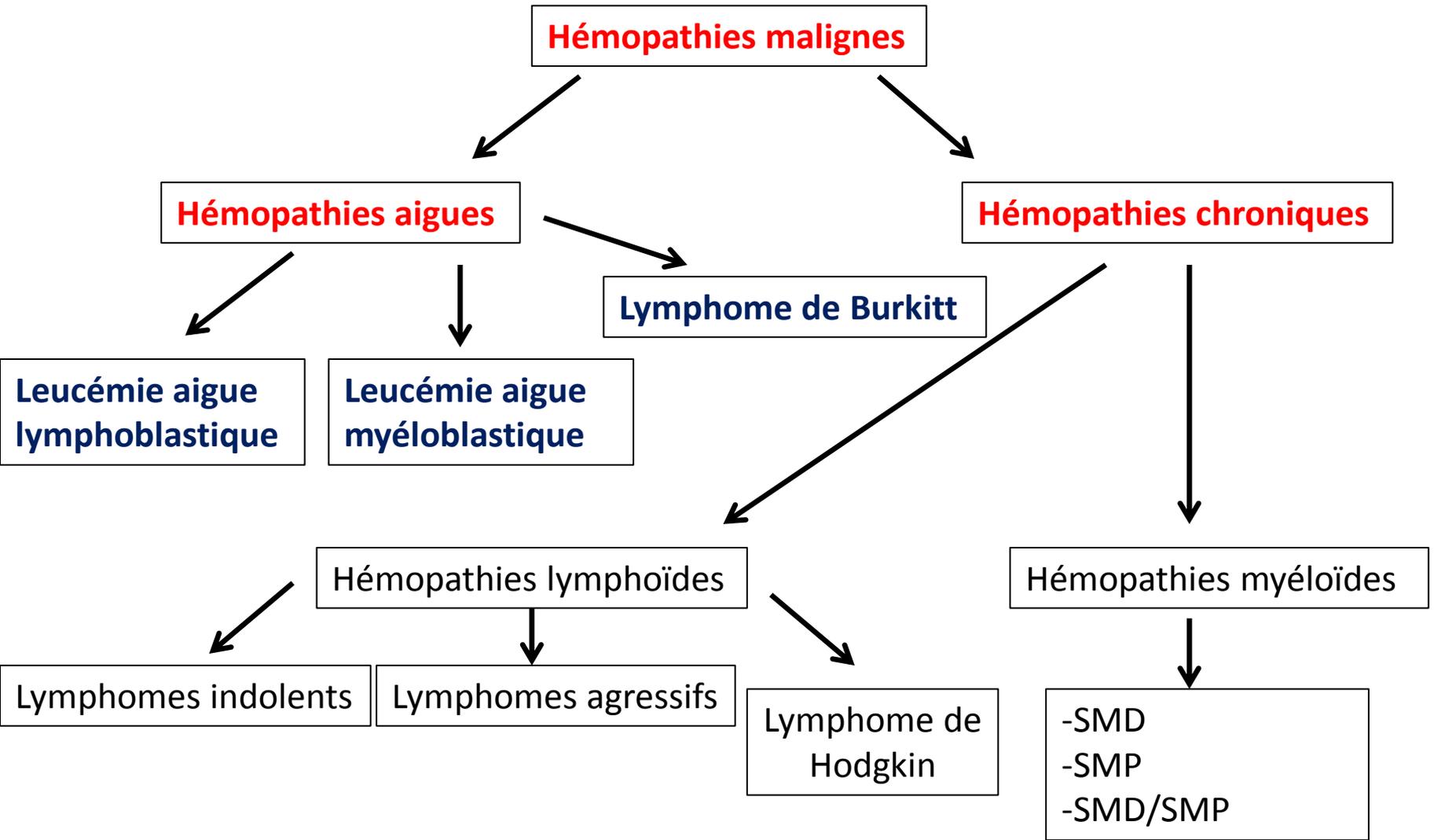
Survie LBGC CHOP vs RCHOP

Lymphomes indolents

- Lymphome folliculaire
- Lymphome de la zone marginale
- Leucémie lymphoïde chronique
- Lymphome du manteau
- Myélome

LYMPHOME DE HODGKIN

- Pronostic: **Stade localisé vs stade étendu ++**
- Autres facteurs pronostiques: signes généraux, nombre d'aires gg, masse tumorale > 7 cm..
- CT standard: ABVD **>90% guérison forme localisée**
> 50% guérison forme étendue
- pas d'autogreffe en première ligne



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

