

Lymphome lymphoplasmocytaire

Aspects diagnostiques et thérapeutiques

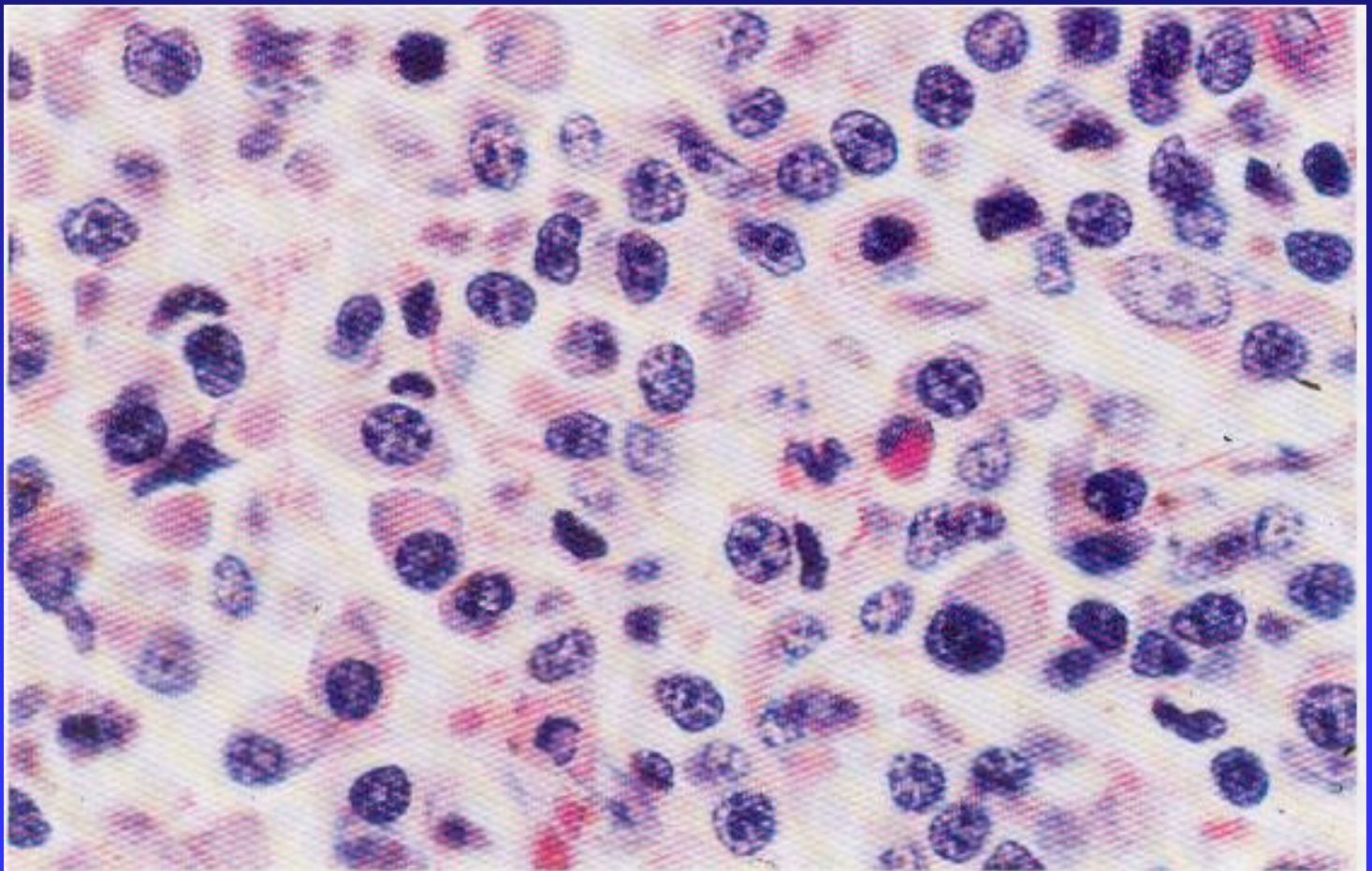
Moez Elloumi, Moez Medhaffar

Service d'Hématologie Sfax

Lymphome lymphoplasmocytaire

Le lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) ou Immunocytome (IMC):

1-Prolifération diffuse faite de petits lymphocytes B matures, de lymphoplasmocytes et de plasmocytes



Lymphome lymphoplasmocytaire

2- IgM de surface et intracytoplasmique,

Marqueurs B

CD5- CD23- et CD10-

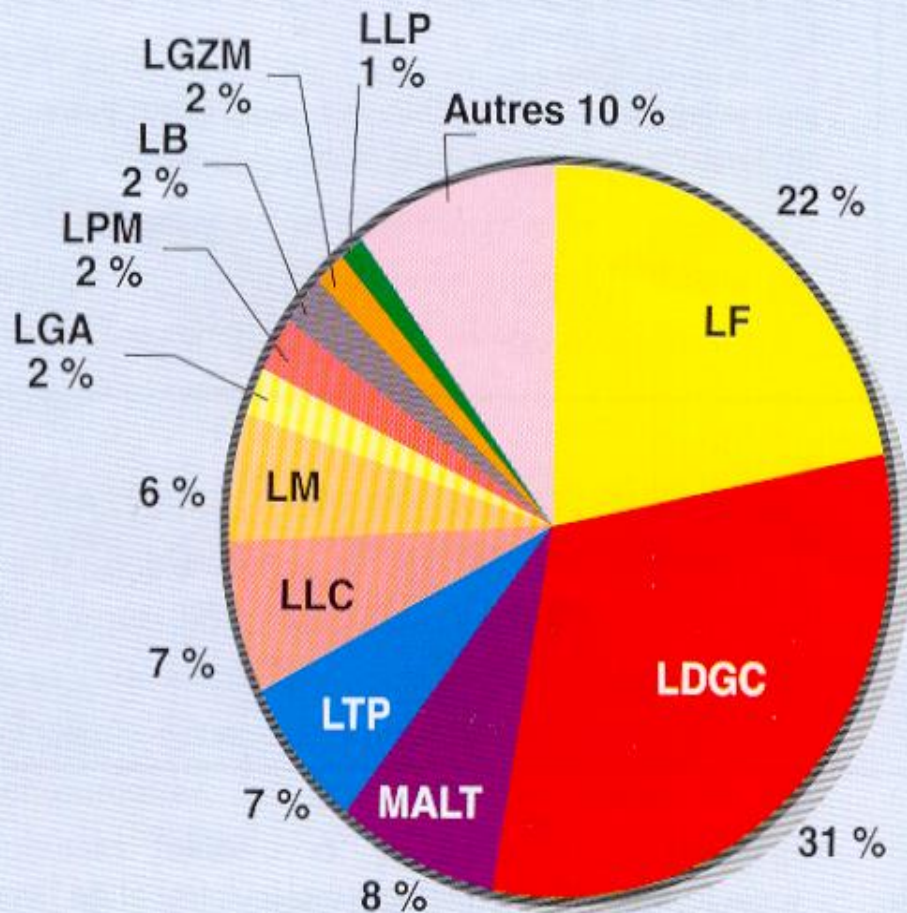
3- t(9,14) (p13,q32) dans 50% des cas,

implique le gène PAX-5: codant pour un facteur de transcription: B-SAP

4- Absence de marqueurs histologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires considérés comme spécifiques d'autres types de lymphomes.

Lymphome lymphoplasmocytaire

Fréquence



- LF* : lymphome centro-folliculaire ;
- LDGC* : lymphome diffus à grandes cellules de phénotype B ;
- LM* : lymphome à cellules du manteau ;
- LTP* : lymphome T périphérique ;
- LLC* : leucémie lymphoïde chronique ;
- LGA* : lymphome à grandes cellules anaplasiques ;
- LB* : lymphome de Burkitt ;
- MALT* : lymphome du MALT ;
- LPM* : lymphome primitif du médiastin ;
- LGZM* : lymphome ganglionnaire des zones marginales ;
- LLP* : lymphome lymphoplasmocytoïde.

Liens entre LPL et Macroglobulinémie de Waldenstrom?

- LPL:**
- . Infiltration lymphoplasmocytaire polymorphe: lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes
 - . IgM dans 34% des cas
 - . Atteinte médullaire quasi constante

- WM:**
- . Prolifération médullaire polymorphe: lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes
 - . IgM > 5 à 20 g/l

Nuance!

- . Classification OMS des lymphomes non hodgkiniens en 1998, pas d'identification de la maladie de Waldenstrom, elle est plutôt incluse dans les LPL
- . Actuellement on trouve la maladie de Waldenstrom dans la plus part des séries de LPL

Lymphome lymphoplasmocytaire

Aspects diagnostiques:

Nombre de patients	126 JCO 1999	82 Pol Lek. 1998
Médiane âge	64 ans	63 ans
Symptôme B	40 %	
Adénopathie	76 %	86%
SMG	42 %	55%
HMG	41 %	49%
Ig M	34%	
Ig G	11%	
Ig A	8%	
BOM infiltrée		100%
Stade I ,IE , II	5 %	
Stade III	4%	
Stade IV	91%	

Lymphome lymphoplasmocytaire

Facteurs pronostiques

LPL:

- âge avancé
- symptômes B
- hypoalbuminémie
- atteinte hépatique

WM:

- âge avancé
- amaigrissement
- hypalbuminémie
- Hb < 10 g/dl

Papamichael, JCO 1999

Hamdouni, Thèse de médecine 2004 Sfax

Lymphome lymphoplasmocytaire-Traitement

Moyens thérapeutiques 1

Monochimiothérapie:

-*Chlorambucil* CB : 0,1mg /Kg/j en continu ou
ou 0,3/mg/Kg/j 5 jours par mois.
12 à 18 mois
Surveillance NFS
taux d réponse: 70%

-*Cyclophosphamide*: 2 mg /Kg/ j en continue
en cas d'intolérance Chlorambucil

Polychimiothérapie:

Cyclophosphamide, Vincristine, et Prednisone (CVP)
sans ou avec Doxorubicine (CHOP)

Lymphome lymphoplasmocytaire

Moyens thérapeutiques 2

Analogues des Purines:

- **Fludarabine Phosphate: Fludara** 25 mg/m²/j x5 j 6 à 8 cycles
70% de réponse en 1ère ligne, Foran JCO 1999
30 à 40% de réponse en cas de rechute, Hiddemann, Semin Oncol 1993
La Fluda per Os est disponible

- **2-Cda: Cladribine: Leustatine**

0,1 mg /Kg/j x 7 jours IV continue sur 24h

5 mg/m²/j x 5jours IV de 2 heures

Cervetti, J Chemother 2004

La Cladribine en sous cutané est disponible

- Tolérance: . Cytopénie et surtout lymphopénie CD4+
 - . Anémie hémolytique auto-immune
 - . Toxicité neurologique: encéphalopathie,
neuropathie périphérique

Lymphome lymphoplasmocytaire

Moyens thérapeutiques 3

Analogues des Purines:

Combinaison avec Cyclophosphamide (FC) ou mitoxantrone (FM):

Fluda 25 mg/m²/j + Endoxan 250 mg/m²/j J1-J2-J3 x 4 cycles

52% des patients en première ligne

89% de réponse

toxicité modéré

Eucker, Anticancer Drugs 2002

Fluda + Mitoxantrone : 42% de réponse > Fluda seule

Pott, Ann Haematol 1994

Lymphome lymphoplasmocytaire

Moyens thérapeutiques 4

Anticorps monoclonaux:

-*Anti CD20: Rituximab*: 375 mg/m² /semaine x 4 perfusions
20% de réponse

Foran, JCO 2000

des essais en combinaison avec la chimiothérapie: RFC

W Hiddemann, Seminars in Oncology 2003

-*I¹³¹-anti CD20 (Bexxar)* et *Y⁹⁰-antiCD20 (Zevalin)*

Tsai, Leuk Lymphoma 2004

- . Quelques cas rapportés
- .> 2 lignes de traitement
- . Réponse complète mais souvent de courte durée: 1 an

Lymphome lymphoplasmocytaire

Moyens thérapeutiques 5

Chimiothérapie myéloablative: suivie de

-*Autogreffe de CSP:* pour les sujets moins de 60 ans

-*Allogreffe:* .patients âgés de moins de 50 ans
.donneur HLA identique.

Un conditionnement atténué pourrait élargir les indications.

Autre:

- *Radiothérapie:* seule ou suivie de chimiothérapie

Papamichael, JCO 1999

- *Thalidomide:* doses croissantes de 200 à 600 mg/j
traitement décrit pour la WM

Dimopoulos, JCO 2001

- *PS 341 bortezomib: Velcade*

O'Connor, Curr Treat Options Oncol 2004

Lymphome lymphoplasmocytaire

Indications et résultats 1

Abstention: Forme localisée asymptomatique

Première ligne:

- *Radiothérapie:* Forme localisée symptomatique

Contrôle de la maladie presque à 100%

- *CB vs CVP* : pas de différence

Lister, BMJ 1978

70 % de réponse

- *Fludarabine* : à partir de 1990

60 à 70% de réponse

Série UK JCO1999 : Fluda: 21 patients: 12 Réponses dont 4 RC

Série de Foran JCO 1999: étude phase II

35 LPL : Fluda 25 mg /m²/j x 5j 6 à 8 cycles

22 Réponses dont 5 RC, durée médiane de réponse 2,5 ans

Lymphome lymphoplasmocytaire

Indications et résultats 2

Traitement de rechute ou de progression :

- **Radiothérapie**: contrôle à 85% de maladie locale symptomatique n'ayant pas répondu à la chimiothérapie
- **CB**: si maladie initialement sensible: 40% de réponse JCO1999
- **Fludarabine**: 40% de réponse
- **2-Cda**: .Bonne réponse 21%
.Stabilité 86 %
- **Anti-CD20**: 28 patients , 20% de RP
Cervetti, J Chemother 2004
- **Chimiothérapie myéloablatrice + Auto ou Allogreffe**
4 patients TBI Endoxan + ABMT
2 vivants en RC à 2 ans et à 8 ans
Foran, JCO 2000

Papamichaem, JCO 1999

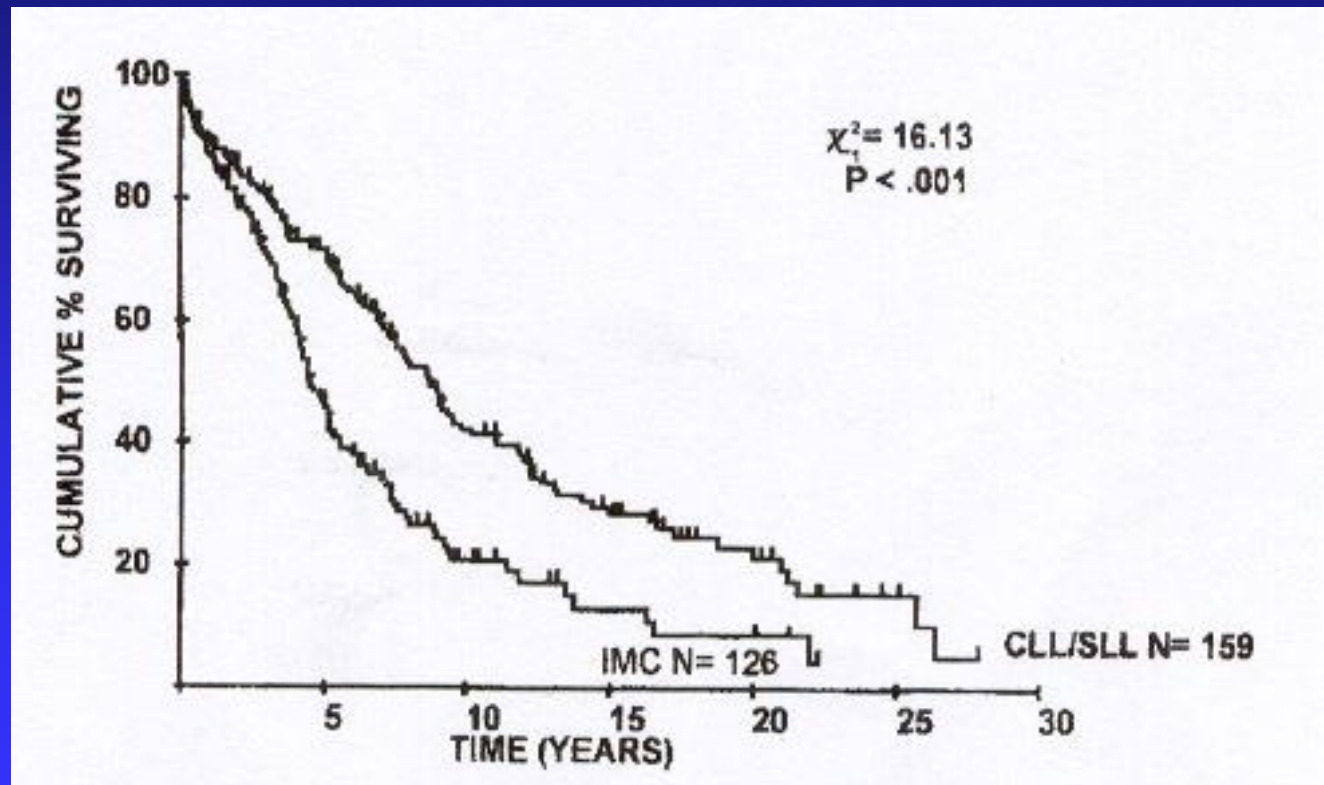
Lymphome lymphoplasmocytaire

Indications et résultats 3

	CR	GPR	PPR	Treatment Failed
Initial therapy				
Single agent (CB, cyclophosphamide)	6	18	19	15
Fludarabine	4	6	2	8
CVP	—	6	4	2
Doxorubicin + (CHOP, VAPEC-B, MACOP)	2	6	5	4
RT/splenectomy/surgery	3	1	—	—
Total (N = 119)	15	37	30	29
First recurrence				
Single agent	1	4	13	19
Fludarabine	1	1	—	2
CVP	—	—	—	1
Doxorubicin+	1	2	3	3
RT+	2	—	1	—
Total (N = 57)	5	7	17	25
Second recurrence				
Chlorambucil	—	—	2	6
Fludarabine	—	1	2	—
Doxorubicin+	1	1	—	—
RT+	2	1	—	1
Total (N = 18)	2	3	4	7

Lymphome lymphoplasmocytaire-Survie

- **Survie médiane:** 6,5 ans pour tous les patients
- 3,5 ans après la 1ère rechute
- 10 mois après la 2ème rechute
- 7 mois après la 3ème rechute



Lymphome lymphoplasmocytaire

Propositions thérapeutique 1

1ère ligne:

- *Radiothérapie*: en cas de maladie localisée
- *Chlorambucil*: 12 à 18 mois
Maladie disséminée et sans facteurs de mauvais pronostic
- *Fludarabine*: 6 à 9 cycles
Maladie plus avancée
- *CHOP*: 8 cycles
LPL avec un pourcentage élevé de grandes cellules
ou Fludarabine non disponible

Lymphome lymphoplasmocytaire

Propositions thérapeutiques 2

En cas de rechute ou progression:

- *Analogues des Purines*: Fludarabine
 - . Seul
 - . En association avec Endoxan
- *Anti-CD20*: jamais seul
 - en association avec Fluda
- *Intensification* (TBI- EDX) + Autogreffe de CSP
 - en cas de sujet jeune

Lymphome lymphoplasmocytaire

Conclusion

- Syndrome lymphoprolifératif très rare
- MW incluse dans LPL selon la classification de l'OMS
- Traitement des formes localisées:
 - . Abstention
 - . Radiothérapie
 - . Monochimiothérapie
- Traitement des formes disséminées:
 - Fludarabine
- Traitement des rechutes:
 - . Fludarabine
 - . Anti-CD20
 - . Autogreffe