



Réseau d'HEmatologie du Calvados de l'Orne & de la Manche

## REFERENTIEL Leucémie Lymphoïde Chronique 2012 (et Lymphome Lymphocytaire)

JPV et la participation de SC, XL et XT

## Diagnostic et Classification

**Présence de  $> 5 \times 10^9/l$  cellules B clonales persistantes pour  $> 3$  mois  
et  
score de Matutes  $> 3$**

MARKER	0 POINT	1 POINT
CD5	Negative	Positive
CD23	Negative	Positive
sIg (kappa/lambda)	Positive/bright	Negative/low
CD79b/CD22	Positive/bright	Negative/low
FMC7	Positive	Negative

### Classification de Binet

Stage	Criteria
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Less than three lymph node areas affected</li> <li>• Hemoglobin <math>&gt; 100</math> g/l</li> <li>• Platelets <math>&gt; 100 \times 10^9/l</math></li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• More than three lymph node areas</li> <li>• Hemoglobin <math>&gt; 100</math> g/l</li> <li>• Platelets <math>&gt; 100 \times 10^9/l</math></li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobin <math>100</math> g/l or less <i>and/or</i></li> <li>• Platelets <math>100 \times 10^9/l</math> or less</li> </ul>

## Quand initier le traitement ?

### Critères d'évolutivité ou de progression de la LLC:

- ⇒ Symptômes systémiques (au moins un):
  - perte de poids non intentionnelle  $\geq 10\%$  dans les 6 derniers mois
  - fièvre  $> 38^\circ$  pendant au moins deux semaines sans preuve d'infections
  - sueurs nocturnes sans preuve d'infections
  - fatigue significative (performance status de l'OMS  $\geq 2$ )
- ⇒ Syndrome tumoral volumineux:
  - splénomégalie volumineuse ( $> 6$  cm de débord sous-costal) ou progressive
  - adénopathie volumineuse ( $> 10$  cm) ou rapidement progressive ou symptomatique
- ⇒ Hyperlymphocytose progressive avec:
  - une augmentation  $> 50\%$  sur deux mois
  - ou un temps de doublement  $< 6$  mois
- ⇒ Insuffisance médullaire progressive; apparition ou aggravation:
  - d'une anémie
  - ou d'une thrombopénie
- ⇒ Anémie hémolytique auto-immune et/ou thrombocytopénie ne répondant pas aux corticoïdes ou à un autre traitement standard

d'où dans la **Classification de Binet** : stades C, stades A et B évolutifs

Attention LLC stade A avec risque de progression: temps de doublement entre 6 et 12 mois

## Bilan préthérapeutique

- Hémogramme avec numération des réticulocytes
- Bilan d'hémolyse: test de Coombs direct, haptoglobine, bilirubine, LDH,  $\beta$ 2M,
- Bilan hépatique, fonction rénale avec débit de filtration glomérulaire (formule MDRD),
- Électrophorèse des protéines sériques,
- Sérologies des hépatites B et C, du VIH,
- RP, échographie abdominale,
- Recherche de la délétion 17p par FISH,
- BOM seulement si difficulté d'interprétation d'une cytopénie

*... et selon la situation: Bulky, délétion 17p , essais cliniques, patients jeunes*

- Scanner TAP
- Sérologie CMV

## Échelle d'évaluation des comorbidités: CIRS-G

Système d'organes	Grade*
Cardiaque	
Vasculaire	
Hématopoïétique <i>(lymphome exclus)</i>	
Respiratoire	
Ophthalmologique et ORL	
Gastro-intestinal supérieur	
Gastro-intestinal inférieur	
Hépatique	
Rénal	
Génito-urinaire	
Ostéo-musculaire	
Endocrinien et métabolique	
Neurologique	
Psychiatrique	

**\*grade**

- 0 = absent            Aucun problème
- 1 = léger            Problème ponctuel mineur, non traité. Sans interaction sur l'activité quotidienne
- 2 = Modéré            Trouble modéré mais nécessitant un traitement. (exemples : lithiase urinaire, diabète, fracture...)
- 3 = Sévère            Handicap ou comorbidité sévère, chronique (exemples : cancer, emphysème pulmonaire, insuffisance cardiaque...)
- 4 = Très sévère      la pathologie met en jeu le pronostic vital ; un traitement en urgence est indispensable ou n'est pas disponible (exemple : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hémorragie digestive, embolie pulmonaire)

**Score total**  
(somme des grades)

## ECHELLE D'EVALUATION GERIATRIQUE G8

Vos initiales   (Nom Prénom)

Date de naissance

Date de remplissage

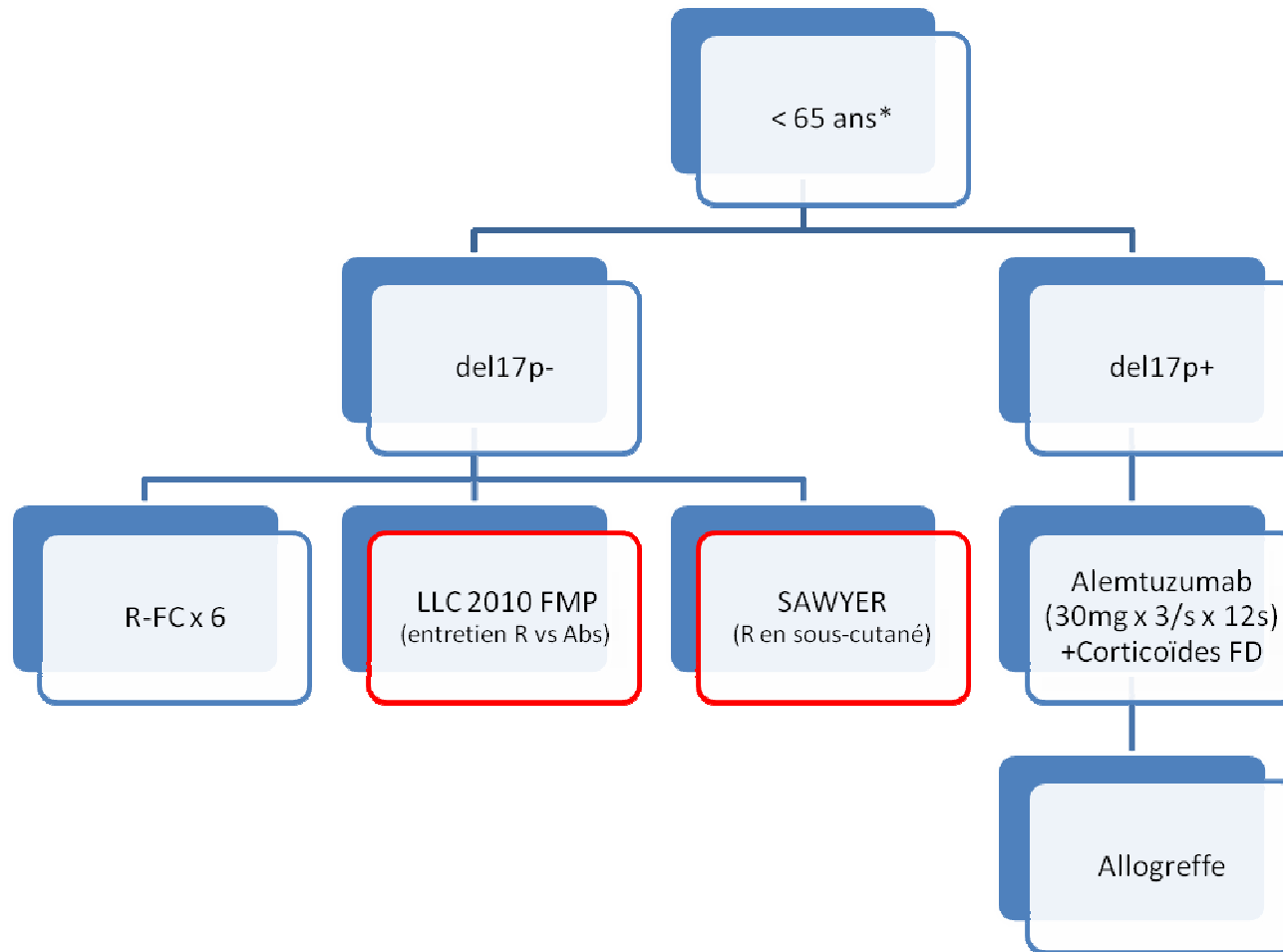
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient présente t-il une perte d'appétit ?</li> <li>• A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?</li> </ul>	<p><b>0</b> : Anorexie sévère  <b>1</b> : Anorexie modérée  <b>2</b> : Pas d'anorexie</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte récente de poids (&lt; 3 mois)</li> </ul>	<p><b>0</b> : Perte de poids &gt; 3 kg  <b>1</b> : Ne sait pas  <b>2</b> : Perte de poids entre 1 et 3 kg  <b>3</b> : Pas de perte de poids</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motricité</li> </ul>	<p><b>0</b> : Du lit au fauteuil  <b>1</b> : Autonome à l'intérieur  <b>2</b> : Sort du domicile</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problèmes neuropsychologiques</li> </ul>	<p><b>0</b> : Démence ou dépression sévère  <b>1</b> : Démence ou dépression modérée  <b>2</b> : Pas de problème psychologique</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indice de masse corporelle</li> </ul>	<p><b>0</b> : IMC &lt; 18.5  <b>1</b> : 18.5 ≤ IMC &lt; 21  <b>2</b> : 21 ≤ IMC &lt; 23  <b>3</b> : IMC ≥ 23</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prend plus de 3 médicaments</li> </ul>	<p><b>0</b> : Oui  <b>1</b> : Non</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge</li> </ul>	<p><b>0</b> : Moins bonne  <b>1</b> : Ne sait pas  <b>2</b> : Aussi bonne  <b>3</b> : Meilleure</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age</li> </ul>	<p><b>0</b> : &gt; 85 ans  <b>1</b> : 80 – 85 ans  <b>2</b> : &lt; 80 ans</p>

SCORE :  /17

**Recommandation INCA pour patients > 75 ans**

Si score < 14 → consultation oncogériatrie

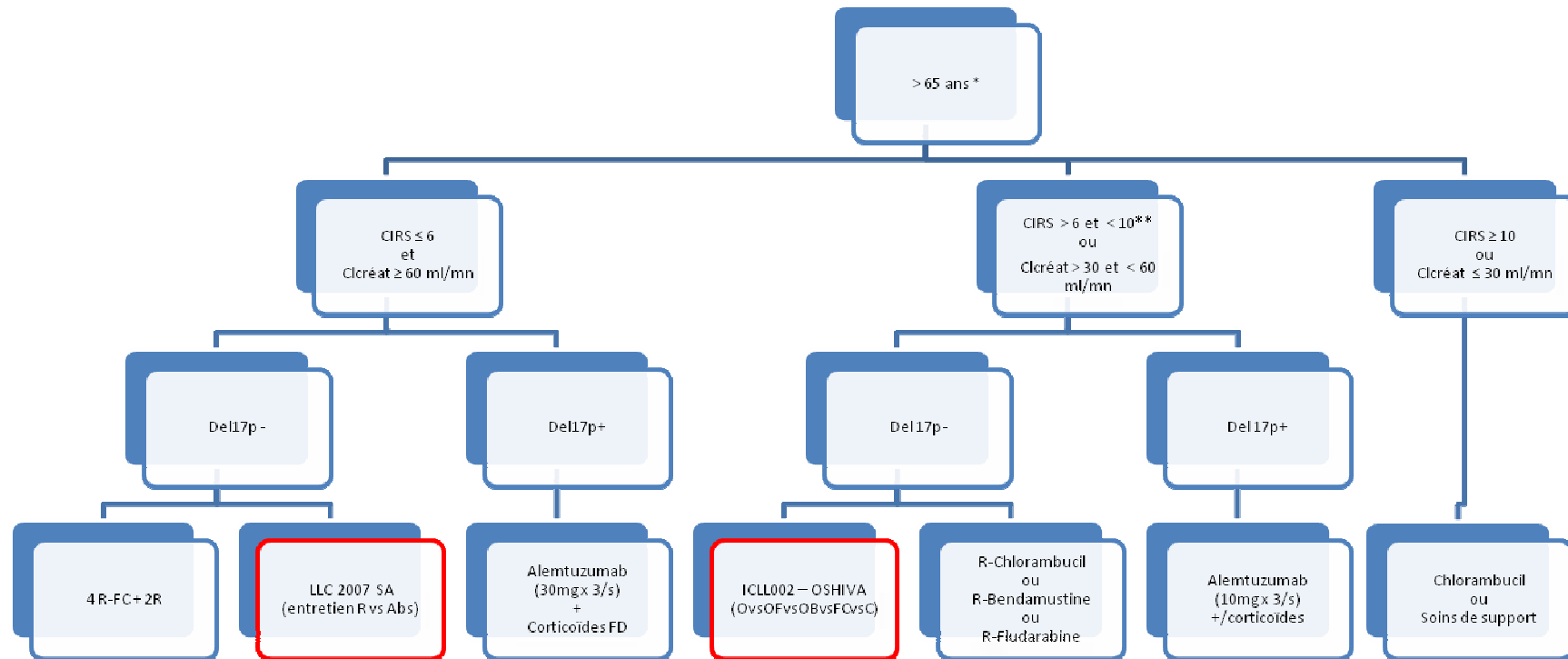
## LLC: traitement de première ligne



Protocole : à privilégier

\*Si CIRS > 6 ou Clcréat ≤ 60 ml/mn: voir patients > 65 ans

## LLC : traitement de première ligne



LLC stade A à risque de progression ; Protocole inécalcitol

Protocole : à privilégier

\*Si > 75 ans → Oncodage et si score < 14 → Cs Oncogériatrie (recommandation INCA)

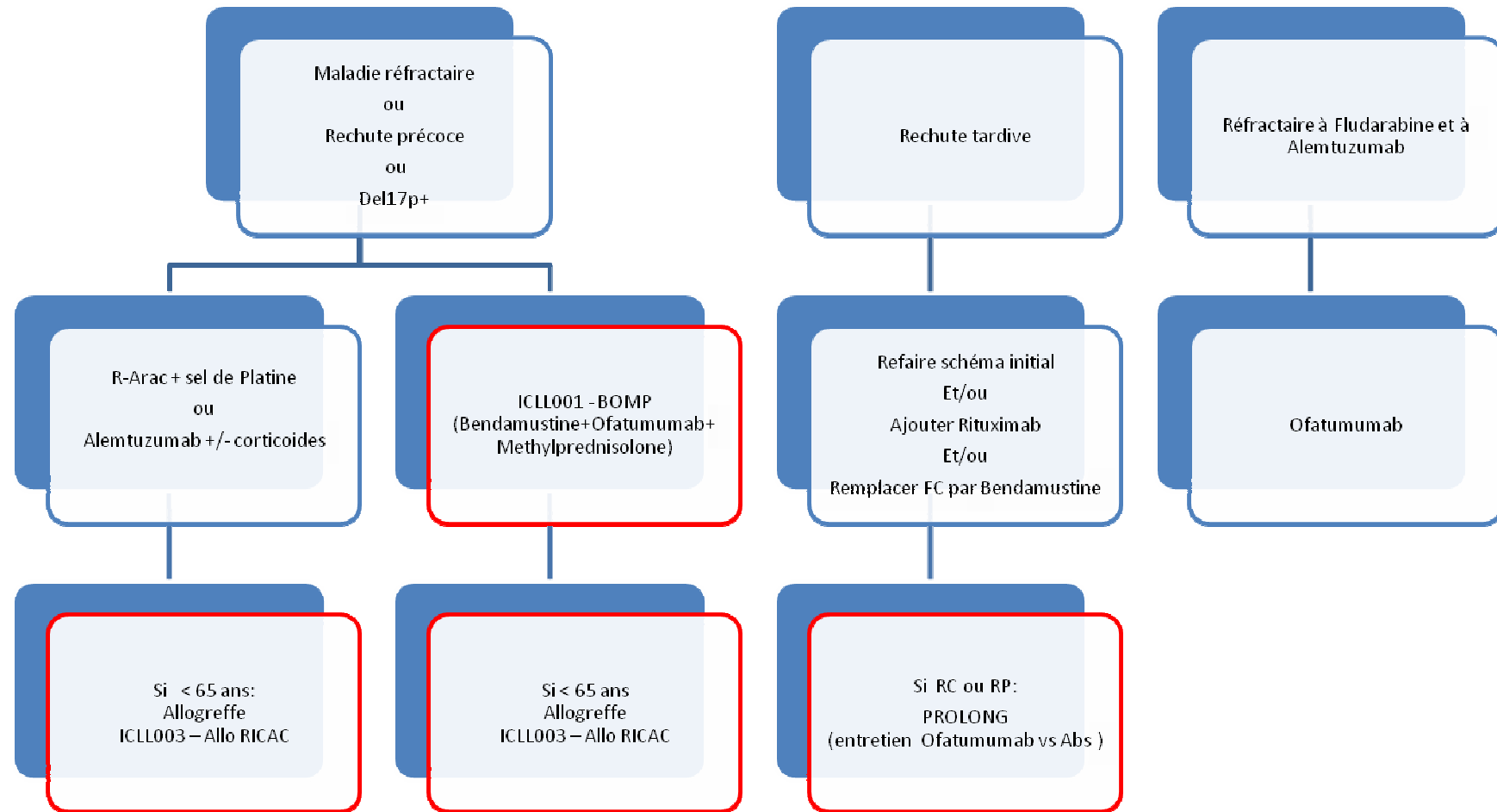
Pas de score = 4 pour un organe



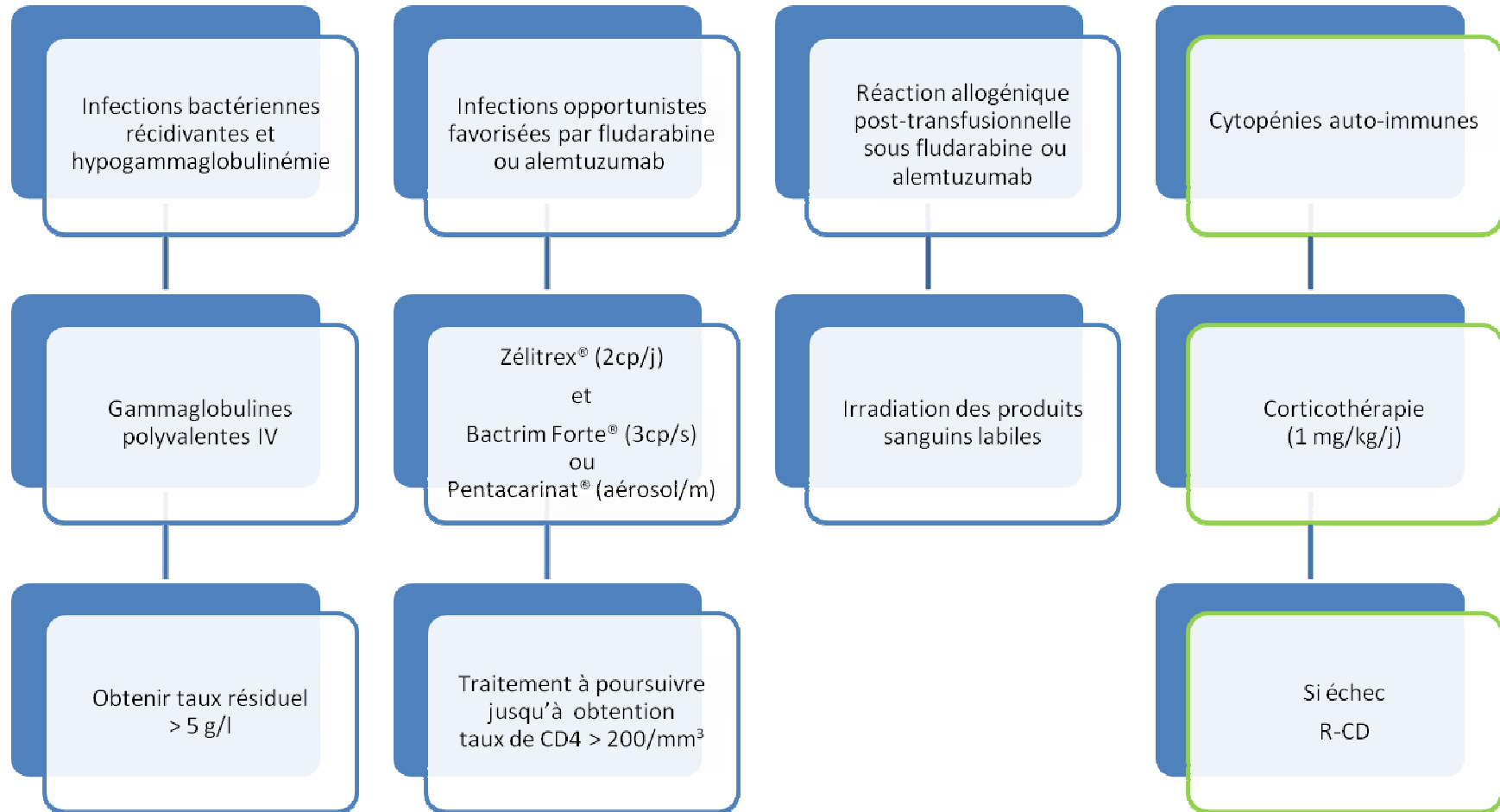
## Traitement de la rechute

- Critères de re-traitement = critères de première ligne
- Eliminer un syndrome de Richter
- Rechercher la délétion 17p
- Bilan préthérapeutique idem première ligne
  
- Maladie réfractaire = pas de réponse ou réponse < 6 mois
- Maladie en rechute précoce = < 12 mois après la chimiothérapie  
ou < 24 mois après immunochemiothérapie

## LLC: traitement de la rechute



## Prévention et traitement des complications



## Posologies courantes et adaptation

### **Protocole Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide (tous les 28 jours)**

#### **Cure 1:**

J1: Rituximab IV 375 mg/m<sup>2</sup>\*

J2 à J4: Fludarabine VO 40 mg/m<sup>2</sup>/j le matin et Cyclophosphamide VO 250 mg/m<sup>2</sup>/j le midi

#### **Cure 2 à 6:**

J1: Rituximab IV 500 mg/m<sup>2</sup>

J2 à J4: Fludarabine VO 40 mg/m<sup>2</sup>/j le matin et Cyclophosphamide VO 250 mg/m<sup>2</sup>/j le midi

*\* Si leucocytes > 25 G/l: répartir la dose sur deux jours (J1 et J2)*

### **Protocole Fludarabine-Cyclophosphamide à posologies réduites (>65 ans avec CIRS>6)**

J1 à J3: Fludarabine VO 30 mg/m<sup>2</sup>/j le matin et Cyclophosphamide VO 150 mg/m<sup>2</sup>/j le midi

#### **adaptation en fonction de la fonction rénale (MDRD):**

si 59 > clcreat > 50 : Fludarabine 20 mg/m<sup>2</sup>/j et Cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup>/j

si 49 > clcreat > 40 : Fludarabine 15 mg/m<sup>2</sup>/j et Cyclophosphamide 80 mg/m<sup>2</sup>/j

si 39 > clcreat > 30 : Fludarabine 10 mg/m<sup>2</sup>/j et Cyclophosphamide 60 mg/m<sup>2</sup>/j

- Adaptation de posologie de la Fludarabine et du Cyclophosphamide:  
Premier épisode de toxicité hématologique ou d'infection de grade 3 ou 4 : - 25%  
Second épisode : - 50%  
Troisième épisode: arrêt
  
- Chlorambucil:     - 10 mg/m<sup>2</sup> , J1 à J7, 6 à 12 mois  
                  ou       - 0.5 mg/kg, J1 et J15, 6 mois  
                  ou       - 0.08 mg/kg en continue de 18 à 24 mois