

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (LLC)

A – INCIDENCE

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. Avec un peu plus de 3200 nouveaux cas incidents en 2005, son incidence annuelle est estimée à 3,6/100000 habitants chez l'homme et 2,0/100000 chez la femme [1]. L'incidence augmente avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans pour les hommes et 72 ans pour les femmes.

B – DIAGNOSTIC

La présence d'une lymphocytose $> 4 \times 10^9/l$ et de marqueurs de surface caractéristiques sont nécessaires et suffisants pour porter le diagnostic de LLC.

1. Lymphocytose $> 4 \times 10^9/l$ ¹

Elle doit persister au delà de trois mois. L'examen du frottis sanguin montre une prédominance de petits lymphocytes matures : un pourcentage de moins de 10% de prolymphocytes et /ou de lymphocytes clivés ne remet pas en cause le diagnostic.

2. L'immunophénotype des cellules lymphoïdes sanguines

Il est réalisé par double marquage des cellules CD19 ou CD20 avec chacun des marqueurs listés dans le tableau ci-dessous. Il permet d'établir un score immunologique dénommé score de Matutes [2]/Moreau [3] ou score RMH (Royal Marsden Hospital), en fonction de la mise en évidence ou non de ces différents marqueurs membranaires. Dans le score de Moreau, le CD22 est remplacé par le CD79b.

Cotation	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
Expression slg monotypique	faible	forte
FMC7	-	+
Expression de CD79b/CD22	faible	forte

Si le score est supérieur ou égal à 4, le diagnostic de LLC est retenu.

¹ Une lymphocytose $> 5 \times 10^9/L$ est requise dans les dernières recommandations internationales Hallek M *et al* [4]

Si le score est inférieur 3, le diagnostic de LLC doit être écarté.

Si le score est égal à 3, le diagnostic de LLC peut être retenu si les cellules lymphoïdes sanguines expriment les molécules CD5, CD23 et CD43, si l'expression du CD20 est faible et si la recherche de l'expression de cycline D1 est négative .

La réalisation d'un myélogramme, d'une biopsie ostéomédullaire et/ou d'une biopsie ganglionnaire est inutile au diagnostic

C – EXPLORATIONS INITIALES OBLIGATOIRES

1. **Interrogatoire** recherchant des antécédents familiaux d'hémopathie maligne, de maladie dysimmunitaire et de cancers,
2. **Examen clinique** précisant la présence, le nombre et la taille des adénopathies superficielles, la mesure de la flèche hépatique et du débord splénique, l'existence d'une hypertrophie amygdalienne,
3. **Examens biologiques**
 - Hémogramme avec numération des réticulocytes,
 - Electrophorèse des protéines sériques,
 - Test de Coombs direct,
4. **Avant traitement**
 - Scanner thoraco-abdominal et pelvien. Le TEP-scanner est inutile en dehors d'une suspicion de syndrome de Richter.
 - Sérologies virales.
5. **En fonction du contexte clinique**, pourront être réalisés : LDH, $\beta 2$ microglobuline sérique, immunofixation, ...

D – EVALUATION PRONOSTIQUE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES

1. Classification clinique de Binet

Elle distingue trois stades. La majorité des patients présente au diagnostic un stade A. Dans cette classification, les aires lymphoïdes profondes ne sont pas prises en considération.

STADE	Aires lymphoïdes palpables	Hémoglobine > 100 g/l et Plaquettes > 100.10⁹/l
A	< 3	Oui
B	≥3	Oui
C	indifférent	Non

2. Les décisions de traitement reposent sur l'évaluation clinique

En cas de stade A, stade B peu tumoral et non évolutif ou stade C avec thrombopénie modérée et stable, il est nécessaire de répéter l'évaluation clinique à 3 mois puis tous les 6 mois et d'évaluer le temps de doublement des lymphocytes par la réalisation de trois hémogrammes successifs sur une période de 12 mois. Les marqueurs de prolifération (thymidine kinase ou CD23 soluble) sont indicatifs mais ne sont pas obligatoires. En attendant les résultats des études prospectives en cours, les autres facteurs pronostiques (profil mutationnel, expression de ZAP-70, analyse cytogénétique,...) ne sont pas indiqués en routine.

Chez les patients avec un stade B tumoral, un stade C avec cytopénie évolutive ou profonde ou un stade A avec présence de critères d'évolutivité [4], le bilan pré-thérapeutique décrit ci-dessous.

E – BILAN PRE THERAPEUTIQUE

1. En dehors des essais cliniques

- Recherche de co-morbidités (clairance de la créatinine ou estimation du taux de filtration glomérulaire),
- Scanner thoraco-abdominal et pelvien,
- Bilan d'hémolyse : Coombs direct, haptoglobine, bilirubine, LDH
- Sérologies Hépatite B et C (risque de réactivation après traitement immunosuppresseur),
- Recherche de del(11q) et del(17p) par FISH.

2. Dans les essais cliniques, les examens ci-dessous peuvent être utiles

- Profil des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines et expression de ZAP-70,
- Caryotype des lymphocytes sanguins avec stimulants appropriés,
- Marqueurs de prolifération ; thymidine kinase sérique ou CD23 soluble, expression du CD38,
- FISH : del(13q) et +12.

La congélation des cellules lymphoïdes et du sérum est recommandée avant traitement hors essai clinique. Elle est indispensable dans le cadre des essais cliniques.

F – TRAITEMENT

L'inclusion dans un protocole d'étude prospectif est recommandée chaque fois que cela est possible. En absence d'inclusion dans un essai clinique, les recommandations sont les suivantes :

1. Traitement de première ligne

a) *Patients sans del(17p)*

Chez le patient sans co-morbidité associée, le traitement vise à obtenir une réponse maximale qui est par ailleurs corrélée à la durée de la réponse. Le traitement repose sur l'association FCR [5] pendant six cycles mensuels. La fludarabine (F) et le cyclophosphamide (C) sont habituellement prescrits en France *per os*.

F : 40 mg/m² J1 à J3

C : 250 mg/m² J1 à J3

R : Rituximab IV à J1: 375 mg/m² au cycle 1 puis 500 mg/m² les cycles suivants.

Chez les patients avec présence de co-morbidités sévères et chez les patients âgés, le traitement cherche à obtenir la meilleure qualité de vie possible, elle-même dépendante de la qualité de réponse obtenue par le traitement [6]. La décision thérapeutique peut s'appuyer sur une évaluation oncogériatrique. Les études randomisées montrent la supériorité de l'association fludarabine (F) cyclophosphamide (C) par rapport à la fludarabine ou au chloraminophène en monothérapie [6] et l'absence de supériorité de la fludarabine en monothérapie par rapport au chloraminophène. L'intérêt de l'association rituximab et fludarabine a été démontré dans un essai historique [7]. L'association rituximab et chloraminophène est en cours d'évaluation.

Il est donc recommandé, chez les sujets âgés, de privilégier l'association fludarabine cyclophosphamide (FC) ou fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR) en adaptant les doses à la fonction rénale et/ou en diminuant le nombre de cycles.

Des schémas dérivés à base de pentostatine (P), cyclophosphamide (C) et Rituximab (R) (PCR) peuvent aussi être discutés (P : 2 mg/m² J1, C : 600 mg/m² J1, R : 375 mg/m² J1) [8].

En raison d'une absence de réponse durable et de qualité, le chloraminophène ne sera proposé qu'aux patients ne pouvant tolérer les traitements mentionnés ci-dessus.

b) Patients avec del(17p)

En raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée après traitement comprenant de la fludarabine et des agents alkylants, le traitement par alemtuzumab (Campath) est recommandé [9]. Il sera utilisé seul ou associé aux corticoïdes à forte dose (dexaméthasone), notamment en cas de forte masse tumorale ganglionnaire. Chez le sujet jeune, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à envisager rapidement.

2. Traitement des rechutes

La mise en route d'une nouvelle ligne thérapeutique repose sur les mêmes critères que ceux utilisés en première ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres : l'âge du patient, l'existence d'une del(17p) qu'il faut identifier par un nouvel examen cytogénétique par FISH, la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse.

L'inclusion dans un essai clinique doit être favorisée.

a) Première rechute

En cas de rechute tardive, les traitements utilisés en première intention de type FCR peuvent être utilisés à nouveau sauf en cas d'apparition d'une del(17p). Si le rituximab n'a pas été antérieurement utilisé, il est recommandé de le rajouter.

b) Rechutes ultérieures

Il faut envisager l'utilisation de nouveaux agents comme la bendamustine [10]. D'autres agents sont aussi en cours d'évaluation : lenalidomide [11], flavopiridol [12], autres anticorps monoclonaux (ofatumumab, lumiliximab). L'autogreffe ou l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont à discuter chez les sujets les plus jeunes.

3. Formes réfractaires

En cas de maladie réfractaire (échec primaire ou rémission < 6 mois) ou de progression précoce (< 12 mois) après traitement par F ou FC ou < 24 mois après traitement par FCR, il est raisonnable de proposer soit l'alemtuzumab (+/- corticoïdes) soit une association incluant de la cytosine arabinoside (Aracytine) haute dose et des sels de platine. Le choix du sel de platine dépendra de sa toxicité et du choix thérapeutique ultérieur [13]. Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est indiquée chez les patients jeunes qui sont répondeurs. En l'absence de donneurs ou en cas de contre indication à l'allogreffe, une autogreffe est à envisager.

4. Consolidation et entretien

En l'absence d'études randomisées permettant de retenir l'indication d'un traitement d'entretien quel qu'il soit, ces traitements ne sont pas à envisager dans l'immédiat en dehors d'un essai thérapeutique.

5. Cas particuliers

a) Cytopénies auto-immunes

- Anémie Hémolytique Auto Immune (AHAI)

Survenant au cours de l'évolution d'une LLC, elle doit être traitée avec des corticoïdes en première intention. En cas d'échec de la corticothérapie et/ou d'indication de traitement de la LLC, un traitement par rituximab (R) et/ou cyclophosphamide, R-mini CHOP ou alemtuzumab est envisageable. La survenue d'une hémolyse contre indique définitivement l'utilisation de la fludarabine en monothérapie. Son association avec du cyclophosphamide et du rituximab reste possible. L'AHAI apparaissant au cours d'un traitement incluant la fludarabine impose l'arrêt de la fludarabine.

- Thrombopénie périphérique (PTI)

En cas de thrombopénie, la réalisation d'un myélogramme est nécessaire. Le traitement proposé est celui d'un PTI s'il s'agit d'une thrombopénie périphérique. Il n'est pas nécessaire de

traiter la LLC si elle est asymptomatique. Si la LLC doit être traitée, la fludarabine en monothérapie ne doit pas être utilisée.

- **Erythroblastopénie**

En cas d'érythroblastopénie, il faut rechercher une infection à parvovirus par PCR dans la moelle osseuse car son existence implique un traitement par immunoglobulines polyvalentes. Dans les autres cas, le traitement par corticoïdes (1 à 2 mg/kg) est utilisé et en cas d'inefficacité un traitement par ciclosporine doit être envisagé.

b) Syndrome de Richter

Son traitement est celui d'un lymphome non-hodgkinien de haut grade.

c) Auto/allogreffe

- **Autogreffe**

Elle n'a pas d'indication en première intention. Elle est à discuter chez des patients en rechute ou réfractaires non éligibles pour une allogreffe, sous réserve d'une sensibilité au traitement de rattrapage.

- **Allogreffe**

Dans tous les cas de figure, la réduction tumorale doit être maximale avant greffe et les conditionnements atténués sont recommandés [14].

Les indications sont :

- L'absence de réponse ou la rechute précoce (dans les 12 mois) suivant un traitement par les analogues des purines,
- Une rechute dans les 24 mois après l'obtention d'une réponse par l'association FCR
- Une rechute après autogreffe
- Une LLC évolutive avec del 17p, après un traitement par alemtuzumab.

G – PREVENTION DES COMPLICATIONS

1. Complications infectieuses

a) Hypogammaglobulinémie : un traitement par immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse ou sous-cutanée est indiqué en cas de complications infectieuses bactériennes sévères et récidivantes (notamment broncho-pulmonaires) [15].

b) Traitement par analogues puriniques et/ou alemtuzumab

Prévention des infections zosteriennes et à pneumocystis jiroveci respectivement par valaciclovir, sulfaméthoxazole et triméthoprime (ou aérosols de pentamidine ou atovaquone si allergie) jusqu'à récupération d'un taux de lymphocytes sanguins CD4+ > 200/mm³.

c) Traitement par alemtuzumab

Le risque de réactivation du CMV (antécédents de sérologie cytomégalovirus positive) impose une vigilance particulière. La réalisation d'une antigénémie ou d'une PCR est obligatoire en cas de fièvre et/ou de symptômes évocateurs d'une maladie à CMV. La réalisation hebdomadaire de ces tests est controversée, car la mise en évidence d'une réactivation asymptomatique n'est pas une indication systématique à la mise en route d'un traitement antiviral préemptif (ganciclovir ou valganciclovir) [16].

Les traitements qui induisent une déplétion sévère et prolongée des lymphocytes CD4 + exposent à d'autres types d'infections opportunistes (EBV, listériose, nocardiose, infections à mycobactéries ...)

2. Irradiation des produits sanguins labiles

Elle est discutée en raison du risque de réaction allogénique post-transfusionnelle après traitement de type fludarabine ou alemtuzumab.

3. Syndrome de lyse

Chez les patients très tumoraux et/ou avec une grande hyperlymphocytose, le syndrome de lyse doit être prévenu [17].

H – CRITERES DE REPONSE

Il existe des critères publiés [4] s'adressant essentiellement aux patients inclus dans des essais cliniques, et incluant biopsie de moelle, scanner et évaluation de la maladie résiduelle par cytométrie de flux multicolore ou biologie moléculaire.

En pratique courante, lorsque la meilleure réponse possible est souhaitée (patients jeunes et graves), l'évaluation de la réponse par scanner TAP (si adénopathies profondes initialement) et la recherche d'une population clonale par un immunophénotype dans le sang (information pronostique) est souhaitable et suffisamment informative.

J- CAS PARTICULIERS

1. Lymphome lymphocytaire

Il est défini par la présence d'adénopathies et l'absence d'hyperlymphocytose ($< 4 \times 10^9/L$). Le diagnostic repose sur l'histologie et/ou la présence d'un clone circulant avec marqueurs de surface typiques de LLC. Les indications et les modalités thérapeutiques sont identiques à celles de la LLC.

2. Lymphocytose monoclonale B

Elle est définie par la présence isolée d'un clone circulant avec marqueurs de surface typiques de LLC en l'absence d'hyperlymphocytose, de cytopénie ou d'adénopathie. Le risque d'évolution vers une LLC est estimé à 1% par an [18].

K – SURVEILLANCE

1. Patients en abstention thérapeutique

Surveillance clinique deux fois par an avec un hémogramme (voire une fois par an en cas de stabilité). La surveillance sera renforcée si des critères d'évolutivité clinique et biologique apparaissent.

2. Patients ayant terminé leur traitement

Les patients dont le traitement est terminé sont surveillés par un examen clinique et un hémogramme selon une périodicité tenant compte des co-morbidités, tous les trois à six mois.

Le risque infectieux persiste plusieurs mois après la fin des traitements même en cas de très bonne réponse. Sauf signes d'appel, il n'y a pas lieu de répéter les explorations d'imagerie, ni l'étude de la maladie résiduelle en l'absence de protocole.

REFERENCES

1. http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm
2. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, Catovsky D. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. 1994 Oct;8(10):1640-5.
3. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP *et al.* Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol*. 1997 Oct;108(4):378-82.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446-56.
5. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink AM. Immunochemotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Fludarabine and Cyclophosphamide

(FC) Improves Response Rates and Progression-Free Survival (PFS) of Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ASH 2008, abstract 325.

6. Catovsky D, Richards S, Matutes E, *et al.* UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):230-9.
7. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, *et al.* Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*. 2003 Jan 1;101(1):6-14.
8. Kay NE, Geyer SM, Call TG, *et al.* Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):405-11.
9. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, *et al.* Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004 May 1;103(9):3278-81.
10. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Höffken K. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001 Jan;127(1):48-54.
11. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, *et al.* Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Jun 1;111(11):5291-7.
12. Byrd JC, Lin TS, Dalton JT, *et al.* Flavopiridol administered using a pharmacologically derived schedule is associated with marked clinical efficacy in refractory, genetically high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):399-404.
13. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, *et al.* Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and Rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):196-203.
14. Dreger P, Corradini P, Kimby E, *et al.* Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):12-7
15. Guillevin L. Indications for immunoglobulins. Recommendations of CEDIT of AP-HP in 2006. *Rev Med Interne*. 2007 May;28 Spec No. 1:1-3.
16. O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006 Sep;7(2):125-30.