

# REFERENTIEL REGIONAL ONCO-LR

## Comité Onco-Hématologie

### Leucémie Lymphoïde Chronique B

**Groupe de travail** : Dr Burcheri, Dr Donadio, Dr Garrido, Dr Legouffe, Dr Quinquenet, Dr Quittet, Dr Rolland, Dr Saad, Dr Vergely, Dr Waultier, Pr Cartron

**Version n°1** : avril 2008

**Mise à jour** : mai 2013

# LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

## Critères Diagnostiques

Immunophénotypage lymphocytaire permettant d'établir le score de Matutes ; le score doit être supérieur ou égal à 4 pour retenir le diagnostic de LLC [annexe 1].

## Bilan pré-thérapeutique

- ✓ **Explorations complémentaires [1]**
  - Biologie : NFS, réticulocytes, électrophorèse des protéines sériques, LDH, test direct à l'antiglobine (Coombs), haptoglobine, bilirubine libre.
  - Groupage HLA chez les patients présentant une del 17p de moins de 65 ans.
  - Imagerie : Echo abdomino-pelvienne et Radio pulmonaire ou TDM TAP (option)
- ✓ **Etablir le stade de la pathologie**
  - Classification de Binet [annexe 2]
- ✓ **Rechercher les facteurs pronostiques (pour les patients < 75 ans)**
  - Requis : { examen cytogénétique sur sang périphérique (recherche del 17p) [2]  
ZAP 70 [3, 4] et CD 38 [5, 6] en cytométrie en flux sur lymphocytes périphériques
  - Optionnel : { Statut mutationnel des Ig  
Thymidine kinase ou CD 23 soluble [9, 10]

## Bilan d'évaluation et de surveillance

- ✓ **Fréquence de Surveillance**
  - Des patients traités  
Intermédiaire (en cours de traitement)  
4-6 semaines après traitement  
Surveillance post-thérapeutique :
    - tous les 3 mois pendant 1 an puis,
    - tous les 6 mois pendant 2 ans puis,
    - tous les ans
  - Des stades A
    - tous les 3 mois pendant 1 an puis,
    - tous les 6 mois pendant 1 an puis,
    - 1 fois par an
  - Des stades A avec del17p
    - tous les 3 mois pendant 1 an puis,
    - tous les 6 mois ; discussion régulière en RCP  
penser au typage HLA
- ✓ **Moyen de surveillance**
  - Examen clinique et NFS (selon les recommandations RuBIH) ; TDM (option).
  - Critères du NCI [annexe 3]

- Evaluation de la MRD en flux avec 4 couleurs (limitée aux essais ou < 65 ans)

### **Indications thérapeutiques**

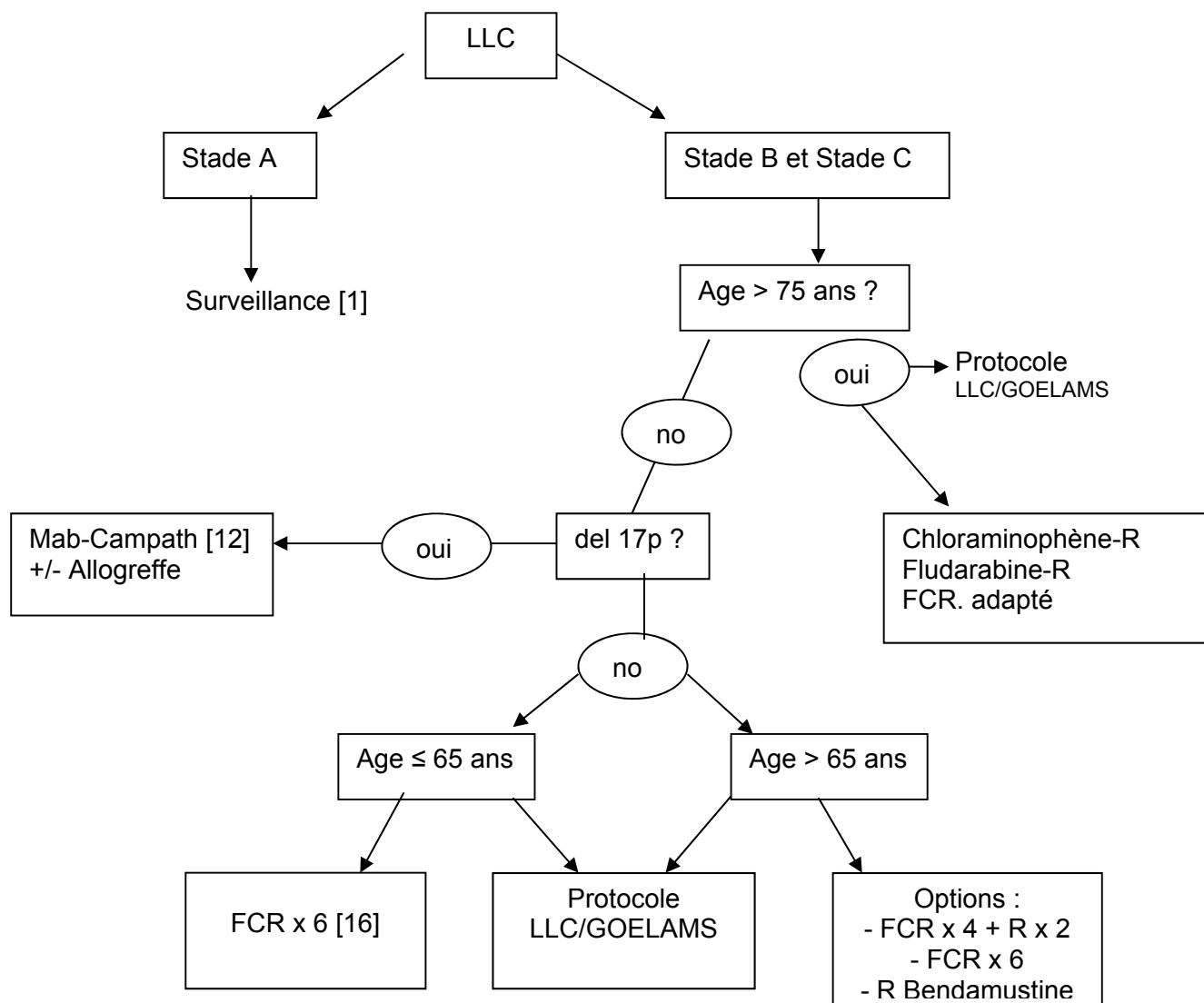
L'indication à la mise en route d'un traitement repose sur le stade B ou C et/ou sur des critères de maladie active :

- Défaillance médullaire manifestée par l'aggravation d'une anémie ou d'une thrombopénie.
- Splénomégalie massive (6 cm de débord costal)
- Adénopathies massives (ie au moins 10 cm de grand diamètre) ou symptomatiques ou progressives
- Lymphocytose rapidement progressive, de plus de 50 % en 2 mois ou temps de doublement inférieur à 6 mois (à prendre en compte à partir d'une lymphocytose initiale au mois supérieure à 30 G/l), après avoir pris en compte d'autres facteurs contribuant à aggraver la lymphocytose (par exemple infections).
- Anémie ou thrombopénie auto immune répondant mal à la corticothérapie ou autre traitement standard.
- Symptômes constitutionnels :
  - Perte de poids de plus de 10 % en 6 mois
  - Fatigue intense (ECOG 2 ou plus) empêchant l'activité professionnelle ou habituelle.
  - Fièvre supérieure à 38° pendant plus de 2 semaines en l'absence d'infection.
  - Sueurs nocturnes supérieures à 1 mois sans autre étiologie

L'hypogammaglobulinémie, la gammopathie monoclonale ne constituent pas par elles mêmes une cause de mise en traitement. Ces marqueurs sont utiles au suivi.

Le compte absolu de lymphocytes, même s'il est particulièrement élevé, ne devrait pas constituer à lui seul une cause de mise en traitement.

## TRAITEMENT DE 1<sup>ERE</sup> LIGNE



## **Traitement de la première rechute**

- ✓ **Critères influant sur le choix thérapeutique :**
  - âge
  - délai de rechute
  - facteurs pronostiques (stade)
  - masse tumorale
  - présentation clinique
  
- ✓ **Première recommandation**
  - inclure le patient dans un protocole, si possible.
  
- ✓ **Rechute tardive (> 18 mois), options :**
  - Abstention
  - reprendre traitement première ligne
  -
  
- ✓ **Rechutes précoces, options :**
  - abstention
  - allogreffe
  - FCR
  - Mab-Campath si del 17 p
  - Mini-CHOP
  - Rituximab + Methylprednisolone forte dose
  - Rituximab + Bendamustine

## **Traitement des rechutes suivantes**

- ✓ **Critères influant sur le choix thérapeutique :**
  - âge
  - délai de rechute
  - facteurs pronostiques (stade)
  - masse tumorale
  - présentation clinique
  
- ✓ **Inclure le patient dans un protocole de phase I/II**
  
- ✓ **Discussion en RCP d'Onco-Hématologie des options thérapeutiques**
  - abstention
  - allogreffe
  - FCR
  - Mab-Campath si del 17 p
  - Mini-CHOP
  - Rituximab + Methylprednisolone forte dose
  - Rituximab Bendamustine

## ANNEXE 1

### SCORE DE MATUTES

slg faible	1 point
CD5+	1 point
CD23+	1 point
FMC7-	1 point
CD79b-	1 point

- LLC : score de Matutes à 4 ou 5
- score à 3 : possible LLC atypique
- score < 3 : jamais LLC.

*Matutes E, Ówusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. Leukemia 1994 ; 8 : 1640-5.*

*Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukaemia scoring system with the monoclonal antibody SN 8 (CD79b). Am J Clin Pathol 1997 ; 108 : 378-82.*

## ANNEXE 2

### CLASSIFICATION DE BINET

Stade	Clinique	Hémogramme
A	< 3 aires palpables	Hémoglobine > 10 g/dl et Plaquettes > 100 000 / mm <sup>3</sup>
B	≥ 3 aires palpables	Hémoglobine > 10 g/dl et Plaquettes > 100 000 / mm <sup>3</sup>
C	Indifférente	Hémoglobine < 10 g/dl ou Plaquettes < 100 000 / mm <sup>3</sup>

Par aires palpables, on entend les chaînes ganglionnaires cervicales, axillaires, inguinales (que l'atteinte en soit uni- ou plus souvent bilatérale), la rate, le foie.

*Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981 ; 48 : 198-206.*

## ANNEXE 3

Définition de la réponse au traitement pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique			
Paramètres	Rémission complète <sup>(1)</sup>	Rémission partielle <sup>(2)</sup>	Maladie progressive <sup>(3)</sup>
<b>Groupe A</b>			
Ganglions	Aucun ganglion > 1,5 cm	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %
Hépatomégalie	Aucune	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %
Splénomégalie	Aucune	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %
Lymphocytes	< 4,0 G/l	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %
Moelle osseuse <sup>(4)</sup>	a) Moelle normocellulaire : < 30 % de lymphocytes, absence de nodules lymphoïdes B b) Une moelle hypocellulaire définit une réponse complète incertaine (RCi)	50% de diminution de l'infiltrat lymphoïde ou présence de nodules lymphoïdes B	–
<b>Groupe B</b>			
Plaquettes	> 100 G/l (en l'absence de transfusion)	> 100 G/l ou augmentation ≥ 50 % (en l'absence de transfusion)	Diminution ≥ 50 %
Hémoglobine	> 110 g/l (en l'absence de transfusion ou de recours à une EPO)	> 110 g/l ou augmentation ≥ 50 % (en l'absence de transfusion ou de recours à une EPO)	Diminution > 20 g/l
Neutrophiles	> 1,5 G/l (en l'absence de recours à du G-CSF)	> 1,5 G/l ou augmentation ≥ 50 %	–

(1) Rémission complète (RC) : si tous les critères sont présents sans symptôme B.

(2) Rémission partielle (RP) : au moins deux critères du groupe A et un critère du groupe B.

(3) Maladie progressive (MP) : si au moins un des critères.

Maladie stable (MS) : en l'absence de RP ou MP.

(4) Réalisée 2 mois après la fin du traitement pour les patients inclus dans un essai clinique. En cas de moelle hypocellulaire, un nouveau contrôle doit être réalisé dans un délai de 4 semaines à 6 mois. En cas de nodules lymphoïdes B résiduels, on parle de réponse partielle nodulaire (RPn). Une évaluation de la maladie résiduelle (par cytométrie ou immunohistochimie) doit être réalisée si le patient est inclus dans un essai dont l'objectif est d'optimiser la réponse.

Hallek M et al. Blood 2008;111:5446-56.



## ANNEXE 4

### LES SCHEMAS THERAPEUTIQUES

✓ **Chloraminophène**

- 0,1 mg/kg/jour, en continu
- 0,3 mg/kg/jour, en discontinu, cinq jours par mois

✓ **Fludarabine-Cyclophosphamide (Per Os)**

- Fludarabine : 40 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3
- Cyclophosphamide : 250 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3

✓ **FCR (IV)**

- Fludarabine : 25 mg/m<sup>2</sup> J2 à J4 (1er cycle)  
J1 à J3 (du cycle 2 au cycle 6)
- Cyclophosphamide : 250 mg/m<sup>2</sup> J2 à J4 (1er cycle)  
J1 à J3 (du cycle 2 au cycle 6)
- Rituximab : 375 mg/m<sup>2</sup> J1 (1er cycle)  
500 mg/m<sup>2</sup> J1 (du cycle 2 au cycle 6)

✓ **Chloraminophène. Rituximab**

- Chloraminophène : 10 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 7 jours
- Rituximab : 500 mg/m<sup>2</sup> J1 (375 mg/m<sup>2</sup> cycle 1)

✓ **Rituximab-Methylprednisolone**

- Rituximab : 750 mg/m<sup>2</sup> x 9 / J1 = J15
- Methylprednisolone : 1g/ m<sup>2</sup> J1- J3 x 3 (J1 = J28)

✓ **Rituximab – Bendamustine**

- Rituximab 500 mg/m<sup>2</sup>
- Bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> J1 et J2 J1 = J28

✓ **Mab-Campath (SC)**

- 3 mg à J1 ; 10 mg à J2 ; 30 mg à J3 puis
- 30 mg/jour, trois fois par semaine pendant douze semaines.

✓ **Mini-CHOP (IV)**

- Cyclophosphamide : 600 mg/m<sup>2</sup> J1
- Doxorubicine : 25 mg/m<sup>2</sup> J1
- Oncovin : 1,4 mg/m<sup>2</sup> J1 ; sans dépasser 2 mg.
- Prednisone : 60 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5 ; per os.

## ✓ Antibioprophylaxie

- Fludarabine
  - Prophylaxie pneumocystis carinii (pendant la durée du traitement puis pendant 6 mois après la dernière cure ou dès que CD4 > 200/mm<sup>3</sup>) : BACTRIM FORTE® 1 cp/j, 3/semaine.
  - Option : Prophylaxie de l'HSV : ZELITREX® 500 mg 2 cp/j.
- MabCampath
  - Prophylaxie pneumocystis carinii.
  - Monitoring CMV [17].
    - 1) *moyens du monitoring* :
      - PCR : méthode la plus sensible et la plus fiable
      - Antigénémie pp65 (peut être mise en défaut chez les patients leucopéniques)
    - 2) *fréquence du monitoring* :
      - toutes les deux semaines
      - confirmation, à une semaine, d'une positivité (sur un 2ème prélèvement)
      - toutes les semaines en cas de traitement curatif
    - 3) *prise en charge thérapeutique*

Décision	Prophylaxie	PCR ou antigénémie positive	
		Symptomatique	Asymptomatique
Type de traitement	Valganciclovir PO 900 mg/j	Ganciclovir IV 5mg/kg x 2/j ou Ganciclovir PO 1000 mg x 3/j ou Valganciclovir PO 900 mg x 2/j	Ganciclovir IV 5mg/kg x 2/j ou Ganciclovir PO 1000 mg x 3/j
Durée du traitement	Pendant le traitement par alemtuzumab  et  deux mois après la fin du traitement	14 à 21 jours, jusqu'à résolut° des symptômes et négativité du test ou Jusqu'à 2 tests négatifs consécutifs	7 à 14 jours  ou  Jusqu'à 2 tests négatifs consécutifs
Arrêter mab-campath ?	Non	Non sauf si symptômes persistants	Non
Monitoring CMV	Toutes les deux sem.	Toutes les semaines	Toutes les semaines

## ANNEXE 5

### BIBLIOGRAPHIE

- [1] SFH. *Recommandations de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique*. *Hématologie* 2006 ; 12 (n° spécial 6) : 22-7.
- [2] Geisler CH, Philip P, Christensen BE et al. *In B-cell chronic lymphocytic leukaemia chromosome 17 abnormalities and not trisomy 12 are the single most important cytogenetic abnormalities for the prognosis : a cytogenetic and immunophenotypic study of 480 unselected newly diagnosed patients*. *Leukemia Res* 1997 ; 21 : 101-23.
- [3] Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. *ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia*. *N Engl J Med* 2004 Aug 26 ; 351(9) : 893-901.
- [4] Durig J, Nuckel H, Cremer M, et al. *ZAP-70 expression is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia*. *Leukemia* 2003 Dec ; 17(12) : 2426-34.
- [5] Ibrahim S, Keating M, Do KA, et al. *CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia*. *Blood* 2001 Jul 1 ; 98(1) : 181-6.
- [6] Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, et al. *CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease*. *Blood* 2002 Feb 1 ; 99(3) : 1023-9.
- [7] Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. *Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia*. *N Engl J Med* 2000 Dec 28 ; 343(26) : 1910-6.
- [8] Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, Dohner H; German CLL Study Group (GCLLSG). *Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course*. *Leukemia* 2002 Jun ; 16(6) : 993-1007.
- [9] Sarfati M, Chevret S, Chastang C, et al. *Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia*. *Blood* 1996 Dec 1 ; 88(11) : 4259-64.
- [10] Magnac C, Porcher R, Davi F, et al. *Predictive value of serum thymidine kinase level for Ig-V mutational status in B-CLL*. *Leukemia* 2003 Jan ; 17(1) : 133-7.
- [11] CLL trialist's collaborative group. *Chemotherapeutic Options in Chronic Lymphocytic Leukemia : a Meta-analysis of the Randomized Trials*. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 861-8.
- [12] Lozanski G, Heerema NA, Flinn I, et al. *Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukaemia with p53 mutations and deletions*. *Blood* 2004 ; 103 : 3278-81.
- [13] Han T, Ezdinli EZ, Shimaoka K, Desai DV. *Chlorambucil versus combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukaemia*. *Cancer* 1973 ; 3 : 502-8.
- [14] Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al, *French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia*. *Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients*. *Blood* 2001 ; 98 : 2319-25.
- [15] O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. *Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukaemia*. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1414-20.

[16] Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4079-88.

[17] O'Brien S, Keating MJ, Mocsarski ES. Updates Guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006 ; 7(2) : 125-30.