

# Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse

## 1<sup>re</sup> partie: Diagnostic, stadification et facteurs pronostiques<sup>1</sup>

Michael Gregor<sup>a</sup>, Mario Bargetzi<sup>b</sup>, Michel A. Duchosal<sup>c</sup>, Jeroen S. Goede<sup>d</sup>, Dominik Heim<sup>e</sup>, Claudine Helg<sup>f</sup>, Wolfgang Korte<sup>g</sup>, Leda Leoncini<sup>h</sup>, Max Solenthaler<sup>i</sup>, Reinhard Zenhäusern<sup>k</sup>

### Quintessence

- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la forme de leucémie la plus fréquente en Europe.
- La leucémie lymphoïde chronique est de plus en plus souvent diagnostiquée à un stade précoce chez des patients qui ne présentent généralement aucun symptôme lors du diagnostic.
- Le diagnostic de la LLC est basé sur la numération globulaire, la morphologie des cellules et sur l'immunophénotype. Une LLC est diagnostiquée lors de la persistance pendant au moins trois mois d'une lymphocytose avec un taux de lymphocytes B  $\geq 5$  G/l dans le sang périphérique. La lignée des lymphocytes B, la clonalité des lymphocytes B circulants et l'immunophénotype caractéristique de la LLC doivent être établis par cytométrie en flux.
- Un examen de la moelle osseuse n'est généralement pas nécessaire pour le diagnostic de la LLC.
- Les systèmes de stadification de Rai et de Binet répartissent les patients atteints de LLC en groupes à risque faible, intermédiaire et élevé, en fonction des numérations globulaires et de l'examen clinique uniquement.
- L'évolution de la LLC est très variable et la survie va de quelques années à plusieurs dizaines d'années. De nombreux marqueurs moléculaires, cellulaires et humoraux susceptibles de prédire la progression de la maladie chez les patients atteints de LLC ont été identifiés.

### Introduction

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la forme de leucémie la plus fréquente chez l'adulte dans les pays occidentaux. L'évolution de la LLC est variable et la survie va de quelques années à plusieurs dizaines d'années. Au stade précoce asymptomatique, le traitement des patients peut être différé jusqu'à la progression de la maladie. Pour la majorité des patients au stade avancé symptomatique, les traitements disponibles peuvent induire une rémission clinique de durée variable. Toutefois, la LLC reste à ce jour une maladie incurable, car presque tous les patients finissent par présenter une récurrence.

Les méthodes diagnostiques, l'utilisation faite des outils pronostiques et le traitement de la LLC ont significativement évolué au cours des deux dernières décennies. La proportion de patients chez lesquels la maladie est diagnostiquée à un stade précoce suite à la découverte fortuite d'un taux de globules blancs anormal a considérablement augmenté grâce à l'utilisation généralisée d'analyseurs d'hématologie automatisés. De nouveaux marqueurs pronostiques permettent également d'identifier les patients atteints de LLC à un stade précoce qui présentent un risque élevé de progression précoce, ainsi que les patients susceptibles d'être réfractaires aux traitements classiques. Les taux de réponse obtenus chez les patients en bonne condition physique ont par ailleurs

considérablement augmenté grâce à l'introduction de nouveaux traitements (analogues nucléosidiques, polychimiothérapies, anticorps monoclonaux, allogreffe de cellules souches à conditionnement atténué et, depuis peu, chimio-immunothérapie). Toutefois, il n'est pas encore démontré de manière certaine si ces nouveaux traitements permettent de prolonger la survie.

En 1996, le «National Cancer Institute-sponsored Working Group» (NCI-WG) sur la LLC a publié des directives pour le diagnostic et le traitement de cette maladie [1]. Les avancées de ces dernières années ont incité les experts internationaux à réviser les directives publiées par le NCI-WG en 1996 à l'occasion de l'*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia* en 2007 (IWCLL) [2].

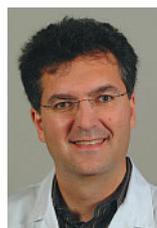
Dans cette version révisée, les auteurs émettent des recommandations fondées sur les directives actuelles de l'IWCLL pour le diagnostic, les facteurs pronostiques et les indications thérapeutiques. Les stratégies et les choix thérapeutiques proposés reposent sur les résultats d'études cliniques actuellement disponibles, sur un consensus et sur l'expérience personnelle (voir partie 2<sup>e</sup> de cet article).

### Epidémiologie

La LLC survient typiquement chez des hommes âgés. L'incidence de la LLC dans les pays occidentaux est de 4 cas pour 100 000 habitants par an. Ce taux est légèrement inférieur chez les individus de race noire et nettement inférieur chez les individus d'origine asiatique. L'âge médian lors du diagnostic est de 65 à 70 ans, moins de 15% des patients ayant moins de 55 ans et moins de 3% moins de 45 ans. Le ratio patients masculins / patients féminins est de 2 environ [3]. Les personnes ayant des parents au premier degré atteints de LLC présentent un risque accru de développer la maladie. Aucun facteur de risque environnemental n'a pu être associé de manière certaine à la LLC [4].

<sup>a</sup> Hématologie, Luzerner Kantonsspital, Lucerne; <sup>b</sup> Zentrum für Onkologie/Hématologie und Transfusionsmedizin, Kantonsspital, Aarau; <sup>c</sup> Service d'Hématologie et Laboratoire Central d'Hématologie, CHUV, Lausanne; <sup>d</sup> Klinik für Hématologie, UniversitätsSpital, Zurich; <sup>e</sup> Hématologie, Universitätsspital, Bâle; <sup>f</sup> Onco-Hématologie, Clinique de Genolier et Centre de Radio-Oncologie des Eaux-Vives, Genève; <sup>g</sup> Institut für Klinische Chemie und Hématologie, Kantonsspital, St-Gall; <sup>h</sup> Ospedale regionale di Bellinzona e Valli, Bellinzona; <sup>i</sup> Universitätsklinik für Hématologie und Hématologisches Zentrallabor, Inselspital, Berne; <sup>k</sup> Onkologie/Hématologie, Spitalzentrum Oberwallis, Brigue

1 La 2<sup>e</sup> partie, «Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse: Indications et stratégies thérapeutiques», paraîtra dans le numéro 7 du 16.2.2011.



Michael Gregor

Publication soutenue par Roche Pharma (Suisse).

**Tableau 1. Diagnostic de la LLC.**

Élévation des lymphocytes B clonaux  $\geq 5$  G/l dans le sang périphérique, non expliquée par d'autres troubles, pendant 3 mois au moins.

Les lymphocytes du frottis sanguin sont majoritairement petits et matures.

Immunophénotype typique: CD19+, CD5+, CD23+, autres antigènes des lymphocytes B faiblement +, Ig monoclonales avec chaîne légère soit kappa, soit lambda (intensité faible).

## Présentation clinique

Aujourd'hui, la LLC est diagnostiquée principalement à un stade précoce chez des patients ne présentant généralement aucun symptôme ou présentant des symptômes non spécifiques lors du diagnostic. Cette maladie évoluant lentement, les patients demeurent parfois asymptomatiques pendant des années. Les patients symptomatiques peuvent se plaindre de fatigue, qui est généralement liée à l'anémie. Les saignements secondaires à une thrombopénie sont rares. Une thrombopénie légère et isolée peut être provoquée par un hypersplénisme. L'anémie et la thrombopénie sont le plus souvent liées à une atteinte de la moelle osseuse et à une insuffisance de cette dernière aux stades avancés. Plus rarement, elles sont provoquées par l'auto-immunité liée à la LLC qui peut apparaître à tous les stades. Les symptômes constitutionnels tels que les sueurs nocturnes, la fièvre d'origine non infectieuse et la perte de poids sont inhabituels (seuls 15 à 20% des patients symptomatiques présentent ces symptômes) et doivent alerter les médecins quant à d'éventuelles complications comme la transformation en lymphome agressif (syndrome de Richter) ou à des infections. Les patients atteints de LLC sont sujets aux infections d'origine bactérienne ou virale, car les cellules leucémiques induisent une suppression de l'immunité humorale et cellulaire. La LLC est donc assez souvent découverte lors de l'évaluation diagnostique d'une infection.

Certains patients consultent pour la première fois un médecin en raison de ganglions lymphatiques tuméfiés non douloureux ou d'un gonflement de la partie gauche de l'abdomen, qui est dû à une splénomégalie.

À l'examen clinique, le signe le plus fréquent est la découverte d'une adénopathie isolée ou généralisée, située généralement dans les zones cervicales et supra-claviculaires. Ces adénopathies sont non douloureuses, fermes et mobilisables à la palpation. Une hypertrophie de la rate et du foie peut être décelée. Aux stades avancés, les patients peuvent présenter des signes d'anémie.

Les symptômes et les signes dus à l'infiltration par des cellules leucémiques dans d'autres tissus ou organes, notamment le système nerveux central, sont rares.

## Maladies auto-immunes

La LLC se caractérise par un dérèglement du système immunitaire. Les complications auto-immunes surviennent chez 10 à 25% des patients au cours de la maladie. Les maladies auto-immunes peuvent apparaître spontanément à tous les stades, voire constituer le motif d'une première consultation, ou peuvent être déclenchées par le traitement de la LLC. La détection d'un résultat positif au

test direct à l'antiglobuline (TDA, test de Coombs direct) pratiqué lors du diagnostic initial de la LLC augmente la probabilité d'apparition d'autres phénomènes auto-immuns. L'auto-immunité est le plus souvent dirigée contre les cellules hématopoïétiques. Les maladies auto-immunes les plus fréquentes sont l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), qui est observée chez 5 à 10% des patients atteints de LLC, et la thrombopénie immune (TPI), chez 2% environ des patients. Des cas d'érythroblastopénie, de neutropénie auto-immune, d'œdème angioneurotique acquis dû à un déficit en C1 estérase et à des inhibiteurs des facteurs de coagulation ont également été rapportés, mais sont rares [5].

Les maladies auto-immunes hématologiques sont souvent cliniquement significatives et peuvent engager le pronostic vital. Les maladies auto-immunes hématologiques ont une incidence sur la survie globale des patients atteints de LLC. L'AHAI induite par la fludarabine est une complication très grave qui exclut toute utilisation ultérieure de ce produit, au moins en monothérapie. Le traitement des maladies auto-immunes hématologiques associées à la LLC est similaire à celui de l'AHAI idiopathique et de la TPI. Le traitement de la LLC par des médicaments cytotoxiques ne doit être envisagé qu'en cas de maladie auto-immune réfractaire [6].

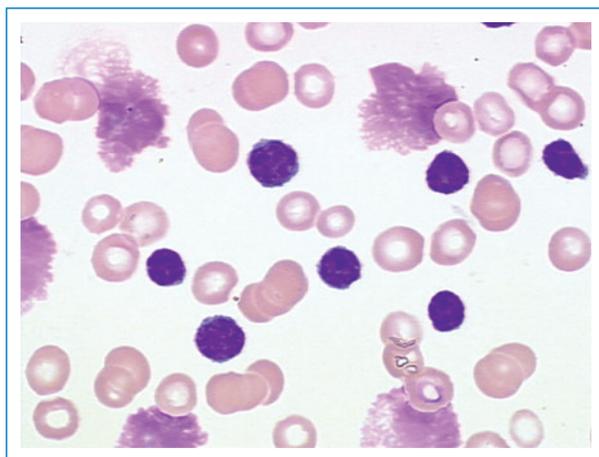
Les maladies auto-immunes non hématologiques affectant la peau (pemphigus paranéoplasique), le rein (glomérulonéphrite), l'intestin, les organes endocrines et d'autres organes sont rares, mais bien décrites. Des tests sérologiques indiquant une auto-immunité sont plus fréquents que les formes cliniquement significatives (par ex. facteur rhumatoïde positif en l'absence d'arthrite). Les maladies auto-immunes non hématologiques sont principalement observées au stade précoce de la LLC, mais peuvent également être provoquées par le traitement [5].

## Diagnostic de la LLC

Selon la classification des néoplasies hématopoïétiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la LLC est la forme leucémique du lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes (SLL, pour *small lymphocytic lymphoma*). La LLC est toujours une maladie des lymphocytes B, tandis que les entités auparavant décrites comme des LLC-T sont à présent classées parmi les leucémies prolymphocytaires T (LPL-T) ou les leucémies à grands lymphocytes granuleux T (LGL-T) [7].

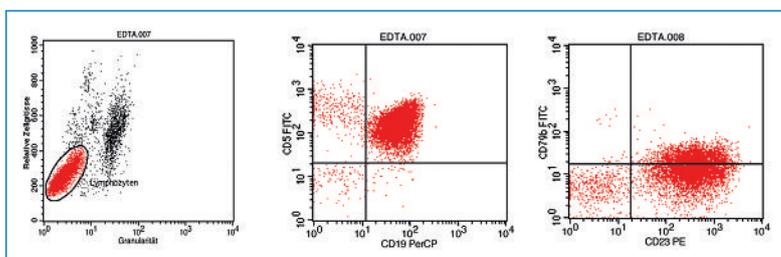
Le diagnostic de LLC repose sur la numération globulaire, la morphologie des cellules et l'immunophénotype (tab. 1 ) et nécessite la persistance d'une lymphocytose avec un taux de lymphocytes B  $\geq 5$  G/l dans le sang périphérique pendant au moins 3 mois. La lignée lymphocytaire B, la clonalité des lymphocytes B circulants et l'immunophénotype caractéristique de la LLC peuvent aisément être établies par cytométrie en flux [2].

Dans le frottis sanguin, les cellules leucémiques typiques sont des lymphocytes matures de petite taille ou de taille moyenne présentant un cytoplasme fin et un noyau dense à chromatine mottée et nucléoles peu visibles ou absents. La présence de cellules écrasées (ombres de Gumprecht) dans le frottis sanguin est une autre caractéristique morphologique typique de la LLC (fig. 1 ) , dont la présence



**Figure 1**

Le frottis sanguin d'un patient atteint de LLC révèle des petits lymphocytes « matures » typiques avec un cytoplasme peu développé, un noyau dense à chromatine mottée et des nucléoles peu visibles ou absents, avec présence fréquente de cellules écrasées (ombres de Gumprecht).



**Figure 2**

L'analyse immunophénotypique des lymphocytes d'un patient atteint de LLC montre des cellules leucémiques de la lignée des lymphocytes B (CD19 positif) avec co-expression du CD23 et du CD5. Le niveau d'expression de l'antigène CD79b de la lignée des lymphocytes B est typiquement faible.

n'est cependant pas obligatoire. Certains patients atteints de LLC présentent une morphologie cellulaire atypique. Ils peuvent par ex. présenter des cellules clivées ou des cellules plus volumineuses dotées d'un cytoplasme plus large et d'un nucléole bien visible, que l'on appelle prolymphocytes. Chez les patients atteints de LLC, le pourcentage de prolymphocytes peut atteindre 55% des lymphocytes sanguins. Si le pourcentage de prolymphocytes excède ce chiffre, la maladie est appelée leucémie prolymphocytaire B (LPL-B).

L'immunophénotypage doit être réalisé chez tous les patients au moment du diagnostic, afin de confirmer la LLC et d'exclure d'autres pathologies lymphoprolifératives B ou T, en particulier chez les patients présentant une morphologie cellulaire atypique à l'examen du frottis de sang périphérique. Les cellules caractéristiques de la LLC expriment les antigènes de surface des lymphocytes B CD19, CD20, CD23 et co-expriment l'antigène de surface des lymphocytes T CD5 (fig. 2). Les niveaux d'expression des IgM de surface, du CD20, du CD22, du CD79b et du FMC7 sont généralement plus faibles qu'au niveau des lymphocytes B normaux. Un système d'évaluation de l'immunophénotype, appelé score de Matutes, est fréquemment utilisé pour établir le diagnostic de LLC [8].

Les patients dont le taux de lymphocytes B clonaux est inférieur à 5 G/L, le plus souvent avec un immunophénotype

caractéristique de la LLC, peuvent être atteints d'une pathologie appelée lymphocytose monoclonale B (MBL). Le diagnostic de MBL requiert l'absence de symptômes liés à la maladie, de lymphadénopathie ou d'organomégalie et aucune cytopénie. Le risque de progression des MBL en LLC est de 1 à 2% par an, soit un pourcentage très similaire à celui de l'évolution de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) en myélome multiple [9].

Les patients avec un taux de lymphocytes B clonaux inférieur à 5 G/L, avec qu'une adénopathie et/ou une splénomégalie, mais sans cytopénie, sont atteints d'un lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes (SLL). Le diagnostic de SLL nécessite, si possible, une évaluation histopathologique d'une biopsie ganglionnaire.

Un examen de la moelle osseuse n'est généralement pas nécessaire pour poser le diagnostic de la LLC. Une ponction et une biopsie de moelle osseuse sont toutefois essentielles dans l'évaluation des cytopénies (anémie, thrombopénie, neutropénie), qui peuvent être provoquées par une infiltration de cellules leucémiques, par des affections auto-immunes liées à la LLC ou par des facteurs non liés à la LLC (par ex. carence en fer, myélodysplasie, effets indésirables des médicaments) [2].

Une biopsie ganglionnaire n'est généralement pas indiquée pour le diagnostic de la LLC, sauf dans les cas rares où le seul examen du sang périphérique ne permet pas de poser avec certitude le diagnostic de LLC. Chez les patients développant une lymphadénopathie volumineuse (en particulier si elle est limitée à une région), une biopsie ganglionnaire est nécessaire pour exclure ou confirmer une éventuelle transformation en lymphome agressif (syndrome de Richter) ou une éventuelle autre origine non liée de lymphadénopathie inexpliquée.

## Stadification et évaluation initiale de la LLC

Après confirmation du diagnostic de LLC, des examens complémentaires sont nécessaires pour évaluer la charge tumorale et déterminer si un traitement est indiqué. Les systèmes de stadification de Rai et de Binet répartissent les patients en groupes à risque faible, intermédiaire et élevé, en fonction des numérations globulaires et de l'examen clinique [10, 11]. Aucun des deux systèmes de stadification ne tient compte d'examen (tab. 2 et 3).

Lorsque les antécédents, les numérations globulaires ou un stade clinique avancé indiquent qu'un patient est susceptible de devoir débuter un traitement, une évaluation pré-thérapeutique complète est obligatoire. Des tests complémentaires sont également nécessaires pour évaluer les complications liées à la LLC et les comorbidités. Le but de ces examens est de déceler les affections susceptibles d'influer sur le choix thérapeutique ou de surveiller les éventuelles complications liées au traitement (tab. 4). L'évaluation pré-thérapeutique peut varier d'un patient à l'autre.

Il importe d'exclure la présence d'une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) au moyen d'un test direct à l'antiglobuline (TDA, test de Coombs direct) et des marqueurs de l'hémolyse (numération des réticulocytes, LDH, bilirubine, haptoglobine) avant de débuter le traitement.

**Tableau 2. Système de stadification clinique de Rai modifié.**

Niveau de risque	Stade	Caractéristiques cliniques
Faible	0	Lymphocytose seule
Intermédiaire	I	Lymphocytose avec lymphadénopathie
	II	Lymphocytose avec splénomégalie et/ou hépatomégalie, avec ou sans lymphadénopathie
Élevé	III	Lymphocytose avec anémie* (hémoglobine <110 g/l) avec ou sans lymphadénopathie, splénomégalie ou hépatomégalie
	IV	Lymphocytose avec thrombopénie* (plaquettes <100 G/l) avec ou sans anémie et/ou lymphadénopathie, splénomégalie ou hépatomégalie

\* Hors anémie hémolytique auto-immune ou thrombopénie auto-immune.

d'un traitement, cette information étant susceptible d'influencer sur le choix thérapeutique.

L'imagerie radiologique doit comprendre un cliché thoracique chez tous les patients. Des examens radiologiques complémentaires peuvent être indiqués pour clarifier les symptômes. Dans la pratique quotidienne, une échographie abdominale est utile pour déterminer la taille de la rate et du foie, en particulier chez les patients obèses. Lorsque les patients reçoivent des traitements plus intensifs afin d'obtenir une rémission complète, on pratique de préférence un scanner du thorax, de l'abdomen et du bassin [2].

### Facteurs pronostiques dans la LLC

La valeur pronostique des systèmes de stadification de Rai et de Binet est limitée, en particulier au stade précoce de la maladie. Lorsqu'un traitement est devenu nécessaire, aucun des deux systèmes ne permet de prédire la réponse à un traitement spécifique ou l'évolution de la maladie [10–12].

Mis à part les systèmes de stadification clinique, il existe de nombreux paramètres «anciens» ayant une certaine valeur pronostique: numération lymphocytaire dans le sang périphérique, degré d'infiltration de la moelle osseuse, pourcentage de cellules lymphoïdes atypiques dans le sang périphérique et temps de doublement des lymphocytes. Plusieurs facteurs sériques ont été suggérés comme indicateurs pronostiques de la maladie au stade précoce. Un délai jusqu'à la progression de la maladie nettement inférieur a été constaté chez des patients présentant des taux élevés de LDH ou de thymidine kinase sérique, par comparaison à des patients présentant des taux faibles. Un taux de bêta-2-microglobuline sérique au-dessus de la limite de la norme est un facteur pronostique défavorable. La présence de CD23 soluble permet de distinguer les formes plus agressives et les formes moins agressives de la maladie au sein du stade B de Binet [12–16]. Ces marqueurs sont difficiles à utiliser dans la pratique clinique quotidienne en raison de l'absence de standardisation de leur dosage et de consensus en ce qui concerne les valeurs limites.

L'impact pronostique de nouveaux facteurs liés à la biologie de la LLC a été évalué au cours des 15 dernières années (tab. 5 ). Des aberrations génomiques clonales peuvent être décelées par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) chez 80% environ des patients atteints de LLC. Présente chez environ 50% des patients, la délétion 13q (13q-) est l'anomalie génétique la plus courante. Lorsqu'elle est la seule aberration, la délétion 13q est associée à une évolution favorable. La délétion 17p (17p-) et la délétion 11q (11q-) sont des facteurs pronostiques indépendants identifiant des sous-groupes de patients chez qui la maladie évolue rapidement et dont la survie est courte. Les anomalies liées à la délétion 17p sont corrélées à des mutations de la protéine 53 des cellules tumorales (TP53 ou p53) et ont été associées à un échec du traitement classique [17]. Environ 50 à 70% des patients atteints de LLC présentent des signes d'hypermutation somatique au niveau des gènes des régions variables des chaînes lourdes (IgV<sub>H</sub>) des immunoglobulines des cellules leucémiques. Les patients porteurs de gènes IgV<sub>H</sub> non mu-

**Tableau 3. Système de stadification de Binet. Cinq aires ganglionnaires sont prises en compte pour la stadification selon Binet: (1) tête et cou (y compris l'anneau de Waldeyer), (2) aisselles, (3) aine (pour les aires 1 à 3, l'atteinte peut être indifféremment unilatérale ou bilatérale), (4) rate et (5) foie. Les ganglions lymphatiques dont le diamètre est  $\geq 1$  cm sont considérés comme hypertrophiés. Pour l'évaluation du volume de la rate et du foie, seul l'examen clinique est accepté. Aucune évaluation radiologique n'est prise en compte dans le système de stadification de Binet.**

Niveau de risque	Stade	Caractéristiques cliniques
Faible	A	Lymphocytose avec ou sans lymphadénopathie, atteinte de moins de 3 aires ganglionnaires
Intermédiaire	B	Lymphocytose avec lymphadénopathie et atteinte dans 3 aires ganglionnaires ou plus
Élevé	C	Lymphocytose avec ou sans lymphadénopathie et anémie* (Hb <100 g/l) et/ou thrombopénie* (plaquettes <100 × G/l)

\* Hors anémie hémolytique auto-immune ou thrombopénie auto-immune.

L'AHAI n'est pas en elle-même une indication de traitement de la LLC, mais peut s'aggraver au cours d'un traitement par des analogues nucléosidiques, en particulier lorsque ces derniers sont utilisés en monothérapie.

Les tests sérologiques permettant de déceler les marqueurs des maladies infectieuses (hépatite B [VHB], hépatite C [VHC], virus de l'immunodéficience humaine [VIH]) et, dans des situations particulières, cytomégalovirus [CMV]) sont importants en raison du risque de réactivation des infections à VHB, VHC et CMV et des cytopénies dues au VIH ou au traitement de l'infection à VIH au cours du traitement de la LLC.

La ponction et la biopsie de moelle osseuse sont utilisées pour évaluer la charge tumorale, la cytopénie et l'hématopoïèse. Un examen de la moelle osseuse est souhaitable avant de débiter le traitement. Les pathologies telles que la thrombopénie immune, l'aplasie érythrocytaire ou la myélodysplasie peuvent influencer le choix thérapeutique. Les patients porteurs d'une délétion du bras court du chromosome 17 (17p-) répondent mal aux traitements cytotoxiques. Un examen cytogénétique du sang périphérique par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) est donc recommandé chez tous les patients qui ont besoin

tés présentent souvent une maladie à un stade avancé, avec des délais jusqu'à la progression plus courts. Il est intéressant de noter que le statut mutationnel permet également de distinguer deux groupes de risque parmi les

patients au stade précoce [18]. L'expression de la tyrosine kinase ZAP-70 intracellulaire constitue un substitut potentiel au statut mutationnel des gènes IgV<sub>H</sub> [19, 20]. Certaines études ont montré une corrélation entre une expression élevée du CD38, des gènes IgV<sub>H</sub> non mutés et une survie courte. Toutefois, il n'existe pas de consensus entre les laboratoires quant à la valeur limite permettant le mieux de distinguer les formes de la maladie de bon et de mauvais pronostic. En outre, le taux d'expression du CD38 peut varier au cours de la maladie [21].

Les marqueurs pronostiques utilisés dans la pratique clinique sont le stade clinique, les paramètres pronostiques classiques, les marqueurs sériques facilement accessibles, ainsi que la cytogénétique moléculaire (FISH). L'analyse cytogénétique par FISH a également un impact sur le choix thérapeutique, le sous-groupe présentant une déléation 17p étant traité différemment. L'évaluation de la plupart des autres paramètres reste une tâche réservée aux études cliniques et son utilisation systématique n'est pas recommandée dans la pratique générale. De nombreux marqueurs pronostiques perdent leur signification lorsque le patient a reçu un traitement. La qualité de la réponse au traitement, par ex. l'obtention d'une rémission complète, a une importante valeur pronostique [22].

#### Remerciements

Les auteurs remercient le Docteur U. Buser, spécialiste en médecine interne et en hématologie à Bâle, d'avoir lu et commenté les présentes recommandations, ainsi que le Docteur Oliver Meier, de Roche Pharma (Suisse), Reinach, d'avoir organisé les réunions du groupe et apporté son soutien à la préparation du manuscrit.

#### Correspondance:

Dr méd. Michael Gregor  
Hämatologie  
Departement Medizin  
Luzerner Kantonsspital  
CH-6000 Luzern 16  
[michael.gregor@ksl.ch](mailto:michael.gregor@ksl.ch)

#### Références recommandées

- 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;111: 5446–56.
- Eichhorst B et al: Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008 May;19 (Suppl 2): ii60–ii62.
- Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008; 359: 575–83.
- Dearden C. Disease-Specific Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008. 2008: 450–6.
- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343: 1910–6.

La liste complète des références numérotées se trouve sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

**Tableau 4. Evaluation préalable au traitement des patients atteints de LLC dans la pratique clinique.**

<b>Obligatoire avant le début du traitement</b>	Anamnèse, examen physique, indice de performance (ECOG ou Zubrod)
	Numération globulaire complète avec examen des frottis sanguins et numération des réticulocytes
	Test direct à l'antiglobuline humaine (test de Coombs)
	Chimie sérique (par ex. créatinine, bilirubine, lactate déshydrogénase, transaminases, phosphatase alcaline, glucose, haptoglobine)
	Electrophorèse sérique, immunofixation, taux d'immunoglobulines sériques
	Marqueurs des maladies infectieuses (sérologie du VIH, VHB, VHC et, dans le cas d'un traitement immunosuppresseur, également CMV)
	Radiographie thoracique
<b>Recommandé avant le début du traitement</b>	Ponction et biopsie de moelle osseuse
	Analyse cytogénétique par FISH, à partir de sang périphérique <sup>a</sup>
	Echographie abdominale
<b>Indication non systématique</b>	Scanner du thorax, de l'abdomen et du bassin <sup>b</sup>
	Marqueurs pronostiques: statut mutationnel IgV <sub>H</sub> , CD38, ZAP-70, bêta-2-microglobuline, thymidine kinase

<sup>a</sup> Recommandée si le résultat de cet examen influence le choix du traitement.

<sup>b</sup> Recommandé si le traitement vise l'obtention d'une rémission complète (à la place de la radiographie thoracique et de l'échographie abdominale).

**Tableau 5. Marqueurs pronostiques dans la LLC. Remarque: les facteurs pronostiques ont été testés dans différents groupes de patients. L'impact d'un seul facteur ne peut donc pas être simplement additionné pour établir le pronostic.**

Marqueur pronostique	Défavorable
<i>Stadification clinique (Rai, Binet)</i>	Stades II–IV selon Rai, stades B–C selon Binet
LDH sérique	Élévation (permanente)
Bêta-2-microglobuline sérique	Élévation (permanente)
<i>Temps de doublement des lymphocytes</i>	<12 mois
Analyse cytogénétique par FISH	Del11q22–q23, del17p13.1 Translocations IgH
<i>CD38 sur les lymphocytes B</i>	Positif (permanent)
<i>AHA1/TDA</i>	Présente/positif
Thymidine kinase sérique	Élévation (permanente)
<i>Morphologie atypique</i>	>10% de prolymphocytes, >15% de cellules clivées / lymphoplasmocytaires
Statut mutationnel IgV <sub>H</sub> (sang ou moelle osseuse)	Gènes IgV <sub>H</sub> non mutés
<i>ZAP-70 (cytométrie en flux ou RT-PCR des lymphocytes B)</i>	Positif

# Empfehlungen für Diagnose und Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie in der Schweiz, Teil 1: Diagnose, Staging und Prognosefaktoren /

## Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse, 1<sup>re</sup> partie: Diagnostic, stadification et facteurs pronostiques

### Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87:4990–7.
- 2 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;111:5446–56.
- 3 Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol*. 2007;139:809–19.
- 4 Goldin LR, Slager SL. Familial CLL. Genes and environment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007. 2007:339–45.
- 5 Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli RM, et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2006;91:1689–92.
- 6 Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008. 2008:450–6.
- 7 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008. p. 180–3.
- 8 Matutes E, Owusu-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.
- 9 Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359:575–83.
- 10 Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219–34.
- 11 Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48:198–204.
- 12 Montserrat E. Classical and new prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia: Where to now? *Hematology J*. 2002;3(1):7–9.
- 13 Hallek M, Wanders L, Ostwald M, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma*. 1996;22:439–47.
- 14 Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Viñolas N, et al. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol*. 1986;62:567–75.
- 15 Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonmoulding chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;93:1732–7.
- 16 Oscier DG, Matutes E, Copplestone A, et al. Atypical lymphocyte morphology: an adverse prognostic factor for disease progression in stage A CLL independent of trisomy 12. *Br J Haematol*. 1997;98:934–9.
- 17 Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1910–6.
- 18 Hamblin TJ, Orchard JA, Gardiner A, et al. Immunoglobulin V genes and CD38 expression in CLL. *Blood*. 2000;95:2455–7.
- 19 Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood*. 2003;101:4944–51.
- 20 Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348:1764–75.
- 21 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;99:1023–9.
- 22 Tam CS, O'Brian S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112:975–80.