

**PROPOSITION DE REFERENTIEL  
LLC 2014**

## I- Critères diagnostiques : IWCLL (Hallek 2008)

- **Lymphocytes B**  $\geq 5\ 000/\text{ml}$
- Stable pendant au moins 3 mois
- IP : CD5+, CD19+, CD23+ ET CD20 faible et IgS faible
- FS: petits LC matures avec pro Lc  $< 55\%$

**Valeur absolue des Lc B**

## II- Classification :

Classification de Binet :

- A
- B
- C

### III- Les indications du traitement: IWCLL

(Hallek 2008)

**Un signe d'activité** suffit :

- 1- Insuffisance médullaire se manifestant par le développement ou l'aggravation d'une anémie et/ou d'une thrombopénie
- 2- SMG importante (>6 cm RCG) ou symptomatique ou progressive
- 3- ADP volumineuse (> 10 cm le plus grand diamètre) ou progressive ou symptomatique

4-Lymphocytose progressive avec une augmentation de plus de 50% en 2 mois ou un TDL de moins de 6 mois après l'exclusion des causes non liées à la LLC (infections)

5- AHAI et /ou une thrombopénie réfractaire à la corticothérapie ou aux thérapeutiques standards

6- Au moins un des symptômes suivants :

a- Amaigrissement involontaire  $\geq 10\%$  dans les 6 mois précédents

b- Fatigue importante (PS  $\geq 2$ )

c- Fièvre  $> 38^{\circ}\text{C}$  pendant au moins 2 semaines sans cause évidente d'infection

d- Sueurs nocturnes pendant plus de 1 mois sans évidence d'infection

## **V- Bilan de la maladie :**

1- Caryotype sur sang

FISH : 17p                      Fit + unless fit  
          11q

2- TCD

3-  $\beta$ 2 microglobuline, LDH, CD38, EPP

4- Myélogramme si AA ou thrombopénie

5- TDM CTAP si Fit

## **IV- Bilan du patient : (1)**

### **- Evaluation des comorbidités : CIRRS**

- **COEUR**
- **VAISSEAUX / H.T.A**
- **HEMATOPOIETIQUE**
- **RESPIRATOIRE**
- **YEUX, OREILLE, NEZ, GORGE, et LARYNX**
- **TUBE DIGESTIF SUPERIEUR**
- **TUBE DIGESTIF INFERIEUR**
- **FOIE / PANCREAS / VOIES BILIAIRES**
- **REIN**
- **GENITO-URINAIRE**
- **TEGUMENT, MUSCLES, SQUELETTE**
- **NEUROLOGIE**
- **GLANDE ENDOCRINE, METABOLISME, et SEIN**
- **MALADIE PSYCHIATRIQUE ( DEPRESSION )**



## **Echelle cotation**

**0 Pas de problème**

**1 Problème modéré ou insignifiant**

**2 Morbidité contrôlée par un traitement**

**3 Morbidité constante, non contrôlée**

**4 Morbidité très sévère, met en jeu pronostic vital**

- **B : NOTE TOTALE**

## IV- Bilan du patient :(2 )

- CIRS

- CI Créatinine :

(140-âge)

                     x pds x n  
Créat

n = 1.23 ♂

n = 1.04 ♀

# Fit

CIRS < 6

**Et**

Cl créat > 70ml/mn

# UnFit

CIRS ≥ 6

et/ou

Cl créat < 70ml/mn

## **VI- Bilan pré -thérapeutique :**

- GS phénotypage
- Bilan hépatique
- Sérologies :
  - Hépatite B:  
AgHbS, Ac anti HbC, Ac anti HbS
  - Hépatite C : Anti HCV
  - HIV
  - Typage HLA si 17p<sup>-</sup> + Fit + âge < 50 ans

## VII- Objectifs thérapeutiques :

### **Fit :**

L'obtention d'une réponse maximale et durable

### **Unfit :**

Contrôler les symptômes avec une conservation de la qualité de vie

## VIII- Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

**Fit**

**FCR : Gold standard**

Figure 1: Progression-free survival

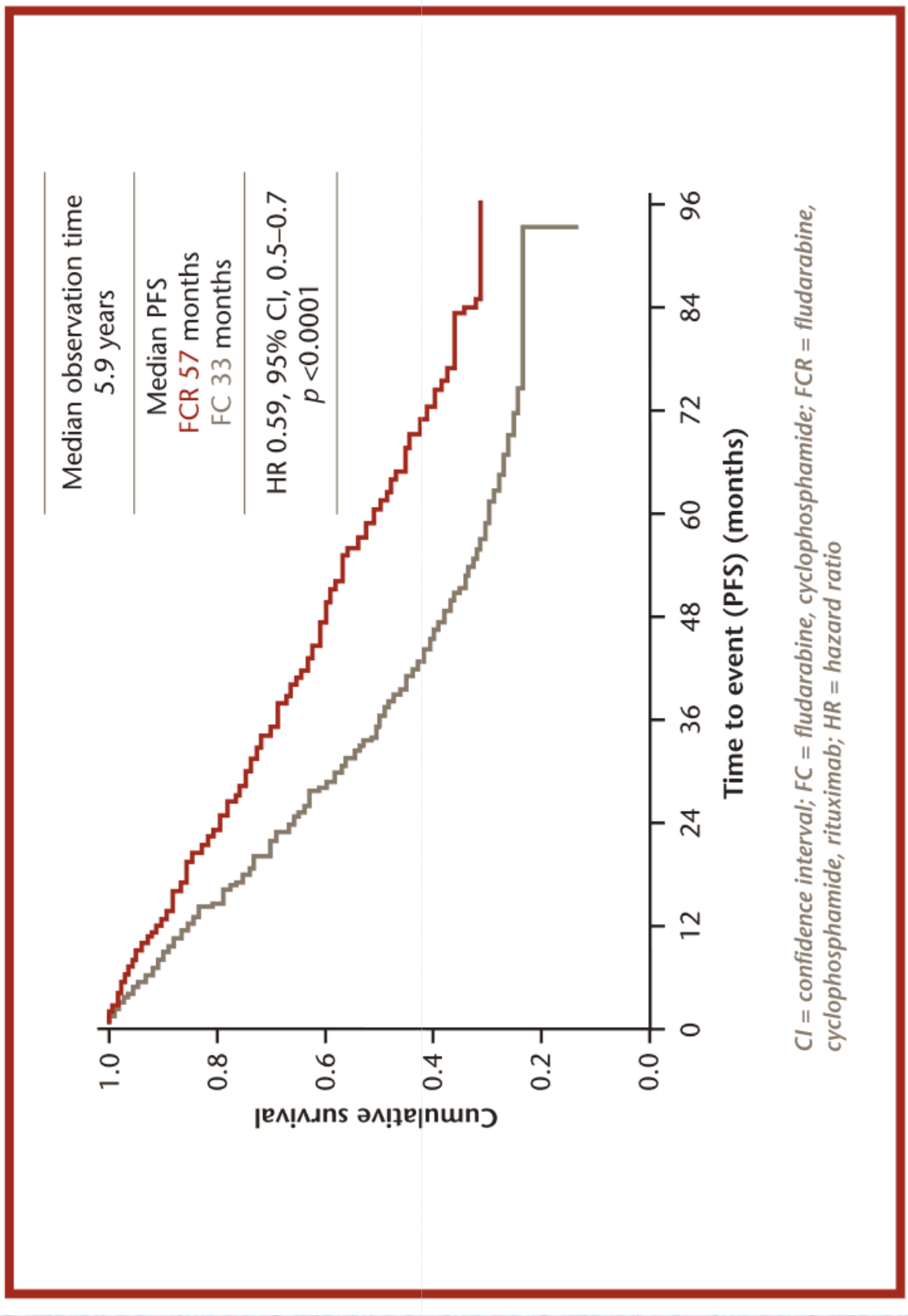
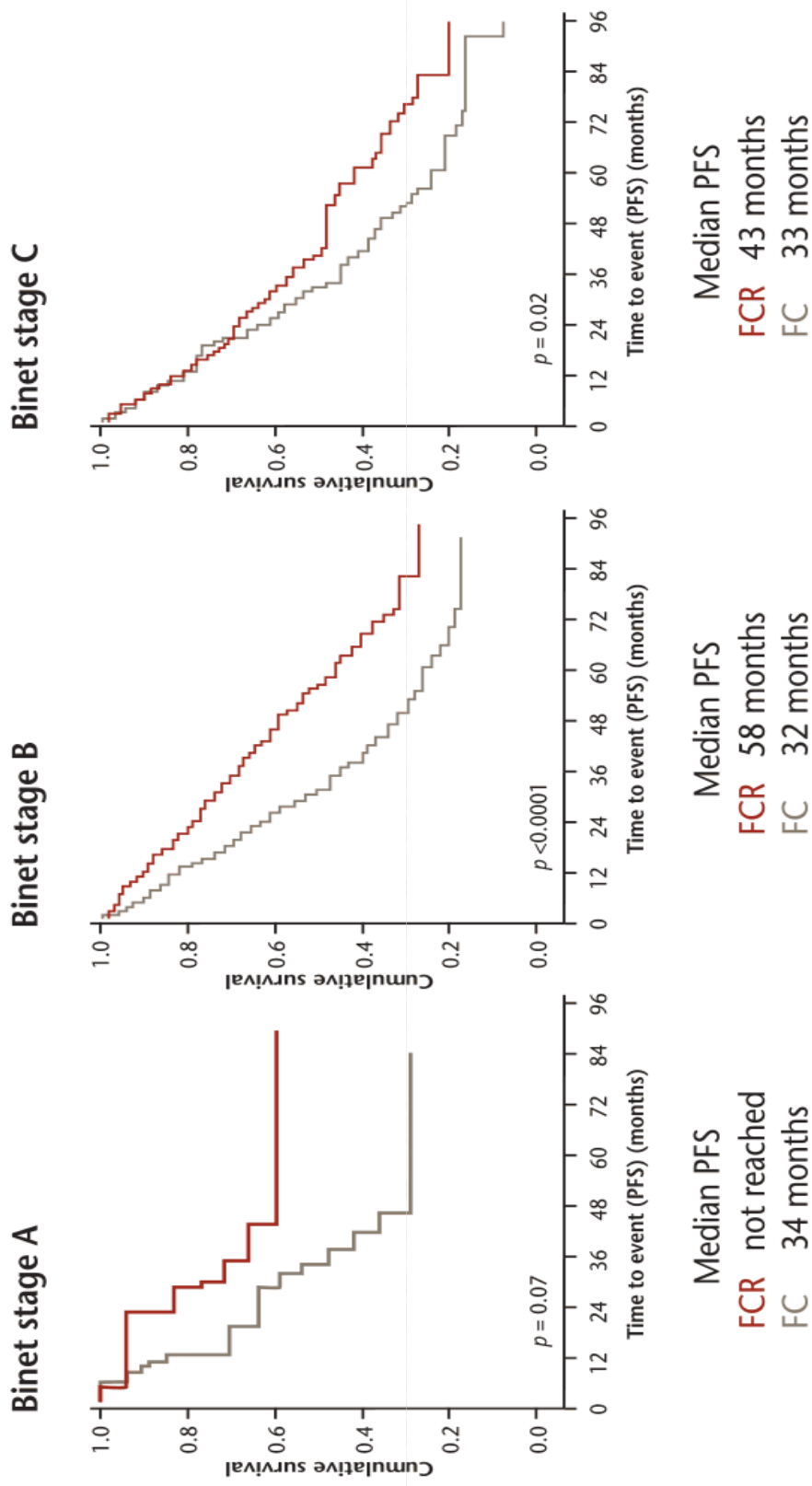


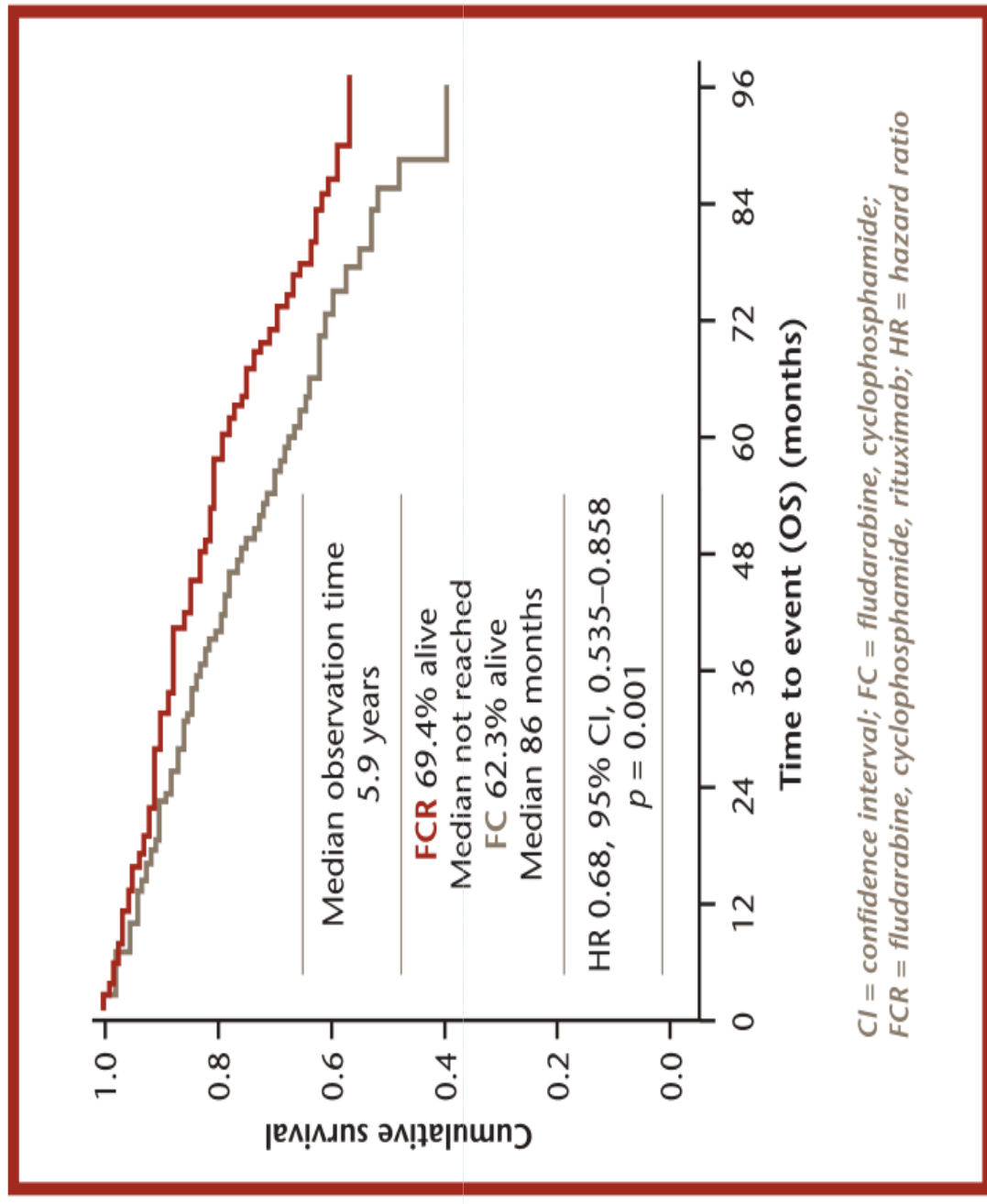
Figure 2. Progression-free survival in all Binet stages



FC = fludarabine, cyclophosphamide; FCR = fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; PFS = progression-free survival



**Figure 3. Overall survival**



# CLL10; GCLLSG

Eichhor stB, ASH 2013; 642

	<b>FCR 247</b>	<b>BR 273</b>	<b>p</b>
<b>RC</b>	47.4%	38.1%	0.031
<b>PFS 2 ans</b>	85%	78.2%	0.041
<b>EFS</b>	82.6%	75.7%	0.037
<b>PFS Médiane</b>	Not reached	36.5 mois	0.016

<b>CLL10</b>	<b>FCR</b>	<b>BR</b>	<b>p</b>
<b>Toxicité hémato­logique 3/4</b>	90%	66.9%	< 0.001
<b>Neutropénie 3/4</b>	81%	56.8%	-
<b>Infection sévère</b>	39%	25.4%	0.001
<b>Mortalité lié au traitement</b>	3.9%	2.1%	

**FCR** : 6 cycles

R: C1 : 375mg/m<sup>2</sup> J1

C2 → C6 : 500mg/m<sup>2</sup> J1

F: 30mg/m<sup>2</sup>/j x 5j      C1:            J2 → J6

C2→C6 : J1→J5

Cy: 200mg/m<sup>2</sup>/ x 5j      C1:            J2→ J6

C2→ C6 : J1→ J5

## Traitements adjuvants :

- Zelitrex ou Aciclovir
- Bactrim Fort
- PSL irradiés

**Fit avec 17p-**  
Si âge < 50 ans



Typage HLA



Donneur

- Alemtuzumab + allogreffe
- R-HDMP ou RCC ou FCR



Mini allogreffe

**Fit avec 17p-**

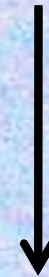
Âge < 50 ans



Typage HLA



Âge > 50 ans



Absence de donneur  
pas de consensus  
R+HDMP?  
Alemtuzumab ?+/-R  
Soins à l'étranger ?  
Essais cliniques

## Fit avec AHAI



Pas de consensus



**AHAI Simple**  
Corticothérapie



Si pas de réponse



RCD

**RCD** : 48 patients

Réponse complète CAI : 83% (75% Evans, 100%  
érythroblastopènie)

Durée médiane de réponse CAI : 24 mois

Aucune idée sur la réponse LLC?

# AHAI complexe



R-CVP

RCC/BR

FCR

RCD?

RCVP

Bowen,( Leuk, Lymph 2010)

20 AHAI

Réponse CAI: 95%

Durée réponse CAI : 21.7mois

Réponse LLC : 85%

Durée réponse LLC 27.7 mois

# Unfit

L'approche thérapeutique optimale n'est pas encore définie

## UnFit

CIRS > 6

- R-CLB
- CLB

R-CLB : Hillmen P et al ASH 2010

100 patients

- OR = 82%
- RC = 9%
- PR = 58%
- PFS = 23.5 mois

Neutropénie grade 3/4 = 39%

- **UnFit : Less UnFit**

CIRS < 6 et Cl créat < 70ml/mn

$30 \leq cl < 70\text{ml/mn}$

FCR lite

FR

RCC

Si  $10 < Cl \text{ créat} > 30\text{ml/mn}$

BR

## FCR lite

R : 375mg/m<sup>2</sup> C1

500mg/m<sup>2</sup> C2 → C6

F : 20mg/m<sup>2</sup> x 3j C1 – C6

C : 150mg/m<sup>2</sup> x 3j C1 – C6



## Smolej L et al ASH 2010

- OR = 70%
- RC = 35%
- Neutropénie 3/4 = 51%
- Thrombopénie 3/4 = 13%
- Anémie 3/4 = 10%
- Infections sévères = 13%

## Foon K et al Blood 2012

- OR = 93%
- CR = 73%
- PFS à 3 ans = 84.6%  
5 ans = 66.9%
- SG à 5 ans = 85.5%
- Neutropénie grade 3/4 = 11%
- Infections = 6%

	<b>FCR Lite</b>	<b>RCLB</b>
<b>OR</b>	93%	85%
<b>RC</b>	42%	10.6%
<b>MRD négatif</b>	31%	0%
<b>PFS médiane</b>	NR (à 2 ans 72%)	25.3 mois
<b>Neutropénie grade 3/4</b>	35%	35%
<b>Infection</b>	15%	15%

0.001

FR

## GUO B et al : Adv ther 2012

- OR = 81.3%
- CR= 43.8%
- PFS à 3 ans = 62.5%
- SG à 3 ans = 68.8%

# Adaptation des doses

	F	C
> 60ml/mn	30mg/m <sup>2</sup>	200mg/m <sup>2</sup>
51-59	20mg/m <sup>2</sup>	150mg
41-50	15	120
31-40	12	100
< 30	CI	CI

## RCC (1<sup>ère</sup> ligne) Robak T, ASH 2013 ; 642

- RC = 22.6%
- RP = 51.6%
- PFS médiane = 36mois
- Neutropénie grade 3/4 = 64.8%
- Infections sévères = 7.8%
- Thrombopénie 3/4 = 10.9%
- Anémie = 10.16%

1<sup>ère</sup> ligne : Robak T

CMC > C = CC : efficacité

CMC > CC > C : Toxicité

## **Proposition : traitement en 2<sup>ème</sup> ligne**

Traitement dépend :

- Existence de signes d'activité LLC
- CIRS
- Délai de la rechute
- Type de traitement initial
- Cytogénétique à la rechute



## **Rechute tardive**

( > 24 mois si FCR, > 12 mois autre traitement)



Idem que le traitement initial

# Maladie réfractaire à la Fludarabine ou rechute précoce

## Fit

R+HDMP

Alemtuzumab

Allogreffe

Essais cliniques?

## UnFit

Options thérapeutiques  
hors consensus

# **Les critères de réponse (IWCLL)**

(Hallek 2008)