



Score LLC IPS-E : un nouvel outil pratique pour la surveillance des patients avec une leucémie lymphoïde chronique de stade précoce

Arthur Bobin
Xavier Leleu
Cécile Tomowiak

Un grand nombre de patients qui sont diagnostiqués avec une leucémie lymphoïde chronique (LLC), forme de leucémie la plus fréquente dans les pays occidentaux, présente une forme précoce et peu ou pas symptomatique, qui ne nécessite donc pas de traitement. En effet, la LLC ne requiert un traitement que lorsque la maladie est active ou symptomatique (selon les recommandations de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia [iwCLL]) [1]. La classification de Binet, qui est la plus couramment utilisée en pratique clinique en Europe, mais aussi celle de Rai, ont permis de distinguer plusieurs stades de la maladie : trois (A, B et C) pour Binet et cinq (0, I, II, III et IV) pour Rai (ou trois dans sa version modifiée). Les formes les plus précoces (stade A de Binet, et 0 de Rai) bénéficient d'une surveillance active et plusieurs essais cliniques ont démontré qu'il n'y avait pas de bénéfice de survie à débiter un traitement à ces stades [2, 3]. Toutefois, l'évolution des patients avec une forme précoce est hétérogène : certains nécessiteront un traitement rapidement après le diagnostic alors que d'autres présenteront une évolution beaucoup plus lente, voire n'auront jamais besoin d'être traités. Pour ces patients, qui représentent un sous-groupe spécifique, il paraît important de bénéficier d'outils pronostiques permettant de définir le risque de progression et de prédire leur évolution afin d'adapter la prise en charge. C'est pourquoi Condoluci *et al.* [4] ont décidé d'établir un score pronostique simple et

utilisable en pratique courante pour les LLC de stades précoces.

Le score IPS-E (pour *international prognostic score for early-stage CLL*) a été bâti grâce à une étude multicentrique, rétrospective et observationnelle, au cours de laquelle les données de 4 933 patients avec des LLC de stades précoces à travers 11 cohortes différentes (institutionnelles et protocolaires) ont été analysées. Les analyses statistiques utilisées (uni- et multivariées) ont révélé que les trois paramètres influençant le plus le délai jusqu'au premier traitement étaient : une absence de mutation dans le gène de la région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines (IGHV), un taux de lymphocyte > 15 G/L et la palpation d'adénopathies. Le score a été établi en tenant compte de ces trois paramètres (un point pour chacun), permettant ainsi de distinguer les patients en trois catégories distinctes : risques faible (score = 0), intermédiaire (score = 1) et élevé (score = 2 ou 3). Les patients avec un score ≥ 2 présentaient une durée jusqu'au premier traitement le plus court.

Le score a été validé à travers neuf cohortes indépendantes de patients présentant une LLC en stade Binet A. L'hétérogénéité de ces différentes cohortes était un argument en faveur de la validité externe du score. De plus, une méta-analyse sur 10 cohortes de LLC stade A a été entreprise afin d'analyser avec plus de précision le risque de débiter un traitement au sein de chaque groupe. La méta-analyse a révélé que les patients avec un IPS-E faible avaient un risque de 8,4 % de débiter un traitement à cinq ans, contre 28,4 % pour les scores intermédiaires et 61,2 % pour

les hauts risques. Pour confirmer la validité du score, il a également été testé, avec succès, sur une cohorte de patients classés selon la classification de Rai.

Un des points importants soulevés par cette étude est l'impact du statut IGHV non muté, qui semble être plus important que celui des mutations des gènes *TP53* et *ATM* pour les patients présentant une LLC de stade précoce, en ce qui concerne le délai jusqu'au premier traitement. Cela apparaît donc comme un argument supplémentaire pour tester le statut mutationnel IGHV dès le diagnostic, et ce d'autant plus que ce paramètre ne se modifie pas au cours de l'évolution de la maladie, contrairement au statut mutationnel de *p53*. L'analyse de ce paramètre par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou en biologie moléculaire est en revanche indispensable chez les patients symptomatiques afin de guider le choix thérapeutique [5, 6]. Le développement du score LLC IPS-E pourrait devenir un outil intéressant pour appréhender au mieux, et simplement, l'évolution des nombreux patients présentant une forme précoce de LLC. Ce score nécessitera probablement d'être validé prospectivement dans des essais cliniques avant de constituer un score pronostique incontournable dans la prise en charge de la LLC. Il pourrait également s'avérer intéressant pour développer des essais qui concerneraient des patients avec un stade précoce à haut risque qui pourraient peut-être bénéficier d'un traitement anticipé, notamment compte tenu de la disponibilité actuelle dans la LLC de thérapies ciblées avec un profil relativement peu toxique. L'essai CLL12 du groupe allemand a ainsi

montré une amélioration de la survie sans événement mais pas en termes de survie globale chez les patients traités par ibrutinib [7], et l'essai en cours PREVENE (NCT03766763), du groupe français French Innovative Leukemia Organization (FILO) teste également cette hypothèse en administrant du vénétoclax chez les patients Binet A de haut risque. Toutefois, les critères de définition de patients en stade précoce à haut risque utilisés n'étaient pas homogènes d'un essai à l'autre.]

Références

- [1] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, *et al.* iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018 ; 131 : 2745-60.
- [2] Hoehstetter MA, Busch R, Eichhorst R, *et al.* Early, risk-Adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: Results of the CLL1 trial of the German CLL study group. *Leukemia* 2017 ; 31 : 2833-7.
- [3] Dighiero G, Maloum K, Desablens B, *et al.* Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *NEJM* 1998 ; 338 : 1506-14.
- [4] Condoluci A, Terzi Di Bergamo L, Langerbeins P, *et al.* International prognostic score for asymp-

tomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2020 ; 135 : 1859-69.

[5] Zenz T, Eichhorst B, Busch R, *et al.* TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4473-9.

[6] Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, *et al.* The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15 : 995-1004.

[7] Langerbeins P, Bahlo J, Rhein C, *et al.* The CLL12 trial protocol: a placebo-controlled double-blind Phase III study of ibrutinib in the treatment of early-stage chronic lymphocytic leukemia patients with risk of early disease progression. *Future Oncol* 2015 ; 11 : 1895-903.

Prophylaxie précoce de la rechute au niveau du système nerveux central en association à de la chimiothérapie intensive des patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules, une étude nordique

Anne Calleja

Les patients présentant un lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) ont un risque de rechute au niveau du système nerveux central (SNC) ; ce risque est évalué selon plusieurs facteurs tels que les atteintes rénales et surrénales, l'existence de plus d'une atteinte extraganglionnaire et un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH) [1]. Le traitement des LBDGC repose sur des combinaisons de chimiothérapies [2]. Chez les patients à haut risque de rechute, un protocole intensif d'un groupe nordique associant la combinaison rituximab, cyclophosphamide, hydroxyadriamycine, vincristine, prédnisone et étoposide (R-CHOEP) 14 à une prophylaxie tardive du SNC a montré 4,5 % de rechute au niveau du SNC [3]. Cette étude du groupe nordique lui fait suite et évalue l'efficacité et la tolérance d'une prophylaxie précoce par méthotrexate haute dose (Mtxt) et l'injection intrathécale de cytarabine liposomale (IT) [4].

Les patients inclus présentaient un LBDGC ou un lymphome folliculaire, sans atteinte du SNC (analyse du liquide céphalo-rachidien [LCR], imagerie). Les patients présentaient un index pronostique international (IPI) ajusté à l'âge de 2-3, ou des facteurs de risque de rechute au niveau du SNC (plus d'une atteinte extraganglionnaire, atteinte testiculaire, atteinte sinusale ou orbitale avec destruction osseuse, infiltration médullaire).

Traitement : les patients étaient traités de façon intensive selon le schéma décrit en *figure 1*. Le critère de jugement principal était la survie sans événement (progression, toxicité, absence de réponse, décès) (SSE) ou sans progression (SSP), ainsi qu'une rechute au niveau du SNC. L'objectif secondaire était la survie globale. Cent quarante-trois (143) patients ont été inclus entre mars 2011 et décembre 2014 ; 96 % avaient un LBDGC, un âge médian de 56 ans, un stade avancé, des taux élevés de LDH, plus d'une lésion extraganglionnaire et des symp-

tômes B ; 37 % des patients présentaient une masse *bulky*, 45 % avaient un score CNS IPI (pour *central nervous system IPI*) élevé et 8 % présentaient une atteinte du SNC sur leur LCR ; 54 % étaient de type GC, 15/38 prélèvements présentaient une double positivité (BCL2 et cMyc). Neuf prélèvements sur 77 étaient double hit, tous de phénotype GC avec un stade avancé et des taux de LDH élevés. Quarante-seize pour cent (96 %) des patients ont reçu la totalité du traitement ; 34 % ont bénéficié d'une réduction de dose ou n'ont pas reçu leur deuxième Mtxt (toxicité rénale) ; 61 % ont reçu des IT (arrêt de production pour les autres). Trente-six patients ont présenté un échec (neuf pour toxicités, 20 pour progression, cinq pour autre néoplasie et un inconnu). Cent-dix-neuf (119) patients ont bénéficié d'une évaluation en tomographie par émission de positons (TEP-scanner), 77 % étaient en réponse complète. Après un suivi médian de 60 mois, 23 patients ont rechuté, dont trois en