



Leucémies prolymphocytaires

Prolymphocytic leukemia

Leucémies prolymphocytaires B et T, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, thérapies ciblées

Mathieu Bellal, Gandhi Damaj

Institut d'hématologie de Basse Normandie, CHU Caen-Côte de Nacre, France

Tirés à part :
M. Bellal

mathieu.bellal@gmail.com

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Résumé

Les leucémies prolymphocytaires B et T sont des maladies rares et complexes, avec un pronostic défavorable. La survie globale médiane est évaluée à trois ans. Les propositions thérapeutiques sont modestes, l'alemtuzumab est l'immunothérapie de premier choix offrant les meilleurs résultats, et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est la seule stratégie thérapeutique permettant d'obtenir une réponse durable. Les avancés dans la compréhension de la pathogénie de ces entités ouvrent la voie à l'utilisation de nouvelles thérapies ciblées prometteuses.

Décrites par Galetto et Catovsky dans les années 1970, les leucémies à prolymphocytes (LPL) sont des syndromes lymphoprolifératifs chroniques rares au pronostic encore sombre.

Représentant moins de 2 % de l'ensemble des leucémies lymphoïdes de l'adulte, ces hémopathies, de phénotype B (LPL-B) ou T (LPL-T), touchent le plus souvent l'homme de 65 ans.

La présentation clinique est pléomorphe, entre les formes initialement asymptomatiques et les formes agressives avec organomégalies, hyperlymphocytoses prononcées et cytopénies.

Les progrès récents en biologie moléculaire ont permis, d'une part, de mettre en évidence une pathobiologie commune entre les LPL-B et les lymphomes à cellules du manteau (LCM), et, d'autre part, de caractériser des perturbations de la voie de signalisation JAK-STAT (pour *Janus kinase-signal transducers and activators of transcription*) au sein des LPL-T, apportant de nouveaux espoirs en thérapies ciblées.

Biologie des leucémies prolymphocytaires

Leucémies prolymphocytaires B

Selon la classification franco-américano-britannique (FAB), les LPL-B se caractérisent par une augmentation de plus de 55 % (généralement > 90%) des



prolymphocytes B circulants [1], avec, pour particularités cytologiques : une augmentation du volume cellulaire à raison de deux fois la taille d'un lymphocyte mature, un noyau et nucléole ronds, une chromatine condensée et un cytoplasme faiblement basophile. Contrairement aux leucémies à tricholeucocytes et aux lymphomes de la zone marginale splénique, on ne retrouve pas de projections cytoplasmiques.

La cytométrie de flux est d'une aide diagnostique précieuse, permettant de mettre en évidence :

- une forte expression des immunoglobulines de surface (IgM) et des marqueurs CD19, CD20, CD22, CD79b, FMC7 et HLA-DR,
- une expression clonotypique des chaînes légères d'immunoglobulines,
- une absence des marqueurs CD5 et CD23 (classiquement le score de Matutes est < 2).

Néanmoins, un tiers des LPL-B peut exprimer le CD5, rendant le diagnostic plus difficile, pouvant faire évoquer un LCM leucémisé et nécessitant la recherche d'une surexpression de la cycline D1 ou une translocation (11;14)(q13;q32) (t[11;14][q13;q32]).

À l'heure actuelle, les LPL-B n'ont pas de signature cytogénétique caractéristique et quelques études concernant de petites séries de patients rapportent des gains de 14q, des pertes de 6 et 7q [2].

Sur le plan moléculaire, le profil de la région variable des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IGHV) est muté dans 50 % des cas et les mutations de *TP53* sont observées dans 53 %, représentant le taux mutationnel le plus élevé au sein des hémopathies B. Des anomalies récurrentes incluant le gène *MYC* ont également été rapportées (t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p11;q24), t(8;22)(q24;q11) et la surexpression de C-MYC), pouvant faire évoquer un rôle majeur de cet oncogène dans la pathogenèse des LPL-B [3].

Si la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) révisée en 2016 définit les LPL-B en tant qu'entités distinctes, des études récentes sur l'expression génique des LPL-B mettent en évidence un profil quasi similaire à celui des LCM, permettant de définir trois sous-types moléculaires ayant un impact sur la survie globale (SG) : les LPL-B de type LLC et les LPL-B de type LCM leucémisé ayant un meilleur pronostic que les LPL-B de type LCM nodal [4].

Leucémies polymphocytaires T

Décrites initialement et distinctement par Matutes *et al.* dans les années 1980, 75 % des cas se présentent avec une morphologie similaire à celle des LPL-B, à savoir une population monomorphe de cellules de taille petite à moyenne, au rapport nucléocytoplasmique élevé et une chromatine modérément condensée. Elles se distinguent néanmoins par une caractéristique morphologique : la

présence d'un cytoplasme hyperbasophile agranulaire avec Blebs (figure 1). Des formes variantes, caractérisées par la présence de cellules au noyau irrégulier cérébriforme, de type Sézary, ou multilobulé, de type « cellules florales », ont été rapportées dans 5 % des cas. En cytométrie de flux, ces populations ont un phénotype post-thymique : TdT et CD1a négatifs, CD2, CD3, CD5, CD7, CD52, TCR $\alpha\beta$ positifs [5]. Le plus souvent, le phénotype est CD4 positif et CD8 négatif (60 % des cas), parfois, CD4 et CD8 positifs (25 % des cas) ou CD4 négatif et CD8 positif (15 % des cas). Les formes « double négative » restent extrêmement rares.

Le CD25 est négatif dans 80 % des cas à la différence des lymphomes T de l'adulte.

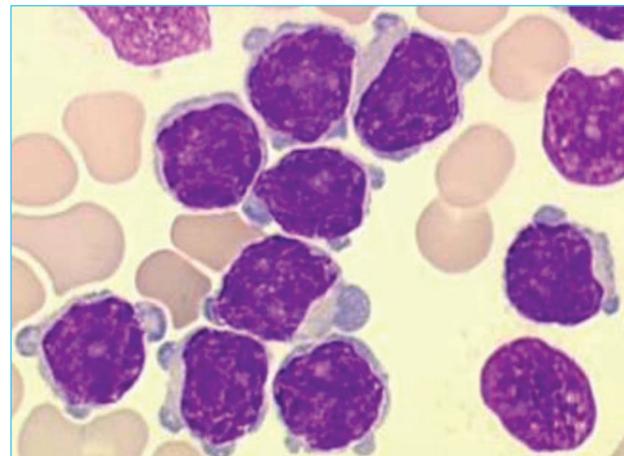
Sur le plan cytogénétique et contrairement aux LPL-B, des anomalies chromosomiques complexes récurrentes sont fréquemment rapportées au diagnostic. Le caryotype est anormal et complexe dans 80 à 90 % des cas, avec notamment des anomalies concernant le chromosome 14 impliquant la chaîne alpha du récepteur des cellules T (TCR) : inversion du chromosome 14 (inv[14][q11;q32]), t(14;14)(q11;q32) ou t(X;14)(q28;q11). La caractérisation de ces anomalies a permis d'identifier deux oncogènes jouant un rôle essentiel dans la pathogenèse des LPL-T : *TCL1* (pour *T-cell leukemia 1*) et *MTCP1* (pour *mature T cell proliferation 1*), situés respectivement en 14q32 et Xq28, dont la surexpression favorise l'activation de la protéine kinase B (Akt).

Le gène *ATM* situé en 11q23 est fréquemment délété ou muté (70 % des cas).

La trisomie 8 est également une anomalie fréquemment observée, notamment l'isochromosomie (i[8][q10]), conduisant à une surexpression de C-MYC.

Les anomalies du gène *TP53* en 17p sont retrouvées dans 25 % des cas [6].

FIGURE 1



Cytologie de polymphocytes T dans la forme classique (d'après C. Debord).

Plus récemment, par la réalisation de séquençages de nouvelle génération, une fréquence élevée de mutations « gain de fonction » sur l'axe IL2R-JAK1-3-STAT5 a été rapporté, favorisant l'activation constitutive de STAT5B et une croissance cellulaire indépendante des cytokines (tableau 1). Ce profil mutationnel est statistiquement corrélé à un pronostic plus sombre (SG de 11 versus 37 mois) [7].

Présentations cliniques et pronostic des leucémies polymphocytaires

Leucémies polymphocytaires B

Dans 65 % des cas, les patients développant une LPL-B présentent des symptômes B, une splénomégalie et une hyperlymphocytose > 100 G/L. Seuls un tiers des patients présentent des adénomégalies. Certaines présentations sont atypiques et plus fréquentes en contexte de rechute, avec des localisations neuroméningées ou des hypercalcémies réfractaires paranéoplasiques.

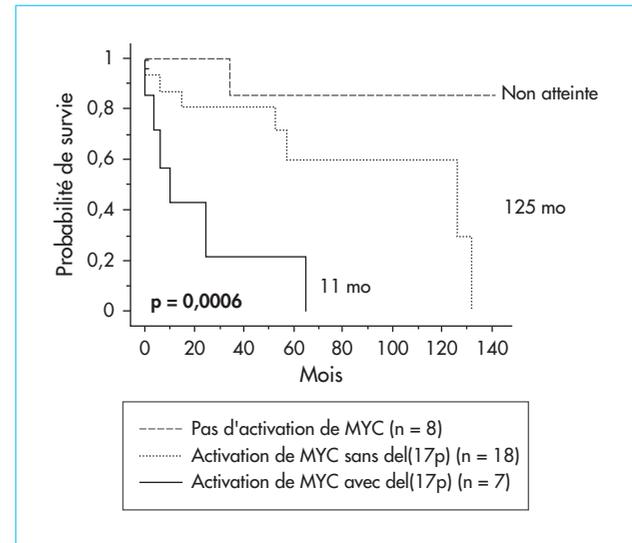
Depuis sa description, le pronostic des LPL-B est réputé médiocre, avec une SG médiane de trois ans. Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont l'existence d'une mutation *TP53* et d'une activation de *MYC* (figure 2), qui confèrent une résistance aux chimiothérapies. D'autres facteurs de mauvais pronostic ont été rapportés au sein d'études de cas hétérogènes, tels qu'un syndrome d'insuffisance médullaire ou une hyperlymphocytose > 100 G/L.

Le statut mutationnel d'IGHV n'a pas d'impact pronostique.

Leucémies polymphocytaires T

Il s'agit d'hémopathies rares, dont l'incidence est de 2/1 000 000 hab/an. Les principales présentations cliniques de ces lymphoproliférations rapidement progressives se caractérisent par l'existence d'organomégalies massives (polyadénopathies, splénomégalie et hépato-

FIGURE 2



Impact sur la SG des anomalies de MYC et TP53 dans les LPL-B (D'après Chapiro *et al.*, [21]).

mégalie), de sérites et de lésions cutanées (respectivement retrouvées dans 90, 11 et 28 % des cas).

Ces dernières sont tout à fait pléomorphes, de l'érythème localisé au visage à l'érythrodermie.

Les atteintes du système nerveux central, ophtalmologiques et/ou musculaires sont rares (< 10 % des cas).

La formule sanguine retrouve une hyperlymphocytose associée à des cytopénies (définissant un stade C).

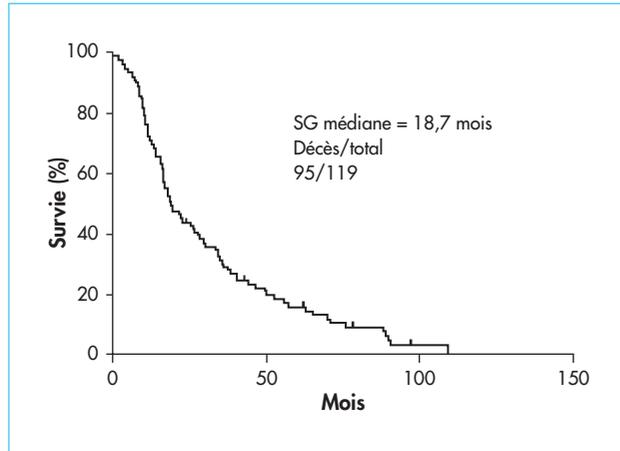
Certaines formes se présentent initialement de manière indolente, avec une lymphocytose sanguine asymptomatique, dont les caractéristiques cytologiques, phénotypiques et cytogénétiques ne les distinguent pas des formes agressives. Le risque de progression est estimé à 60 % sous trois ans [8].

Tableau 1

Caractéristiques des anomalies moléculaires dans les LPL-T (adapté de Kiel <i>et al.</i> [7] et de Stengel <i>et al.</i> [6]).		
Dégradation de l'ADN	Voie JAK/STAT	Autres
<i>ATM</i> (75%)	<i>IL2RG</i> (2%)	<i>EZH2</i> (del 7q34-36) 50%
<i>TP53</i> (25%)	<i>JAK1</i> (10%)... pseudokinase dom	<i>CDKN1B</i> (del 12p13) : 25%
<i>SAMHD1</i> (20%)	<i>JAK3</i> (30%)... pseudokinase dom	<i>BCOR</i> : 5-10%
	<i>STAT5B</i> (30%)	<i>FBXW10</i>
		<i>CHEK2</i> ...



FIGURE 3



SG médiane des LPL-T (d'après Jain *et al.*, [22]).

Un terrain prédisposant au développement de ces syndromes lymphoprolifératifs est le syndrome ataxie-télangiectasie (par mutation bi-allélique du gène *ATM*), où l'incidence retrouvée est de 68/100 000 [9].

Depuis les années 1990, le pronostic des LPL-T reste plus sombre que celui des formes B, caractérisé par une SG médiane de dix-neuf mois (figure 3).

Pour les formes indolentes, la SG médiane est évaluée à cinquante-trois mois.

L'anémie et les taux de lactate déshydrogénases et de β 2-microglobuline augmentés ont été identifiés comme facteurs de mauvais pronostic.

Traitements des leucémies polymphocytaires

Leucémies polymphocytaires B

Traitement de première ligne pour les formes sans mutation de *TP53*

À l'heure actuelle, il existe très peu de données concernant la prise en charge thérapeutique et les résultats qu'on peut en espérer. Les études publiées concernent de petites séries de cas et il n'existe aucun essai clinique randomisé.

Pour les formes asymptomatiques en phase indolente, il est habituel de proposer une surveillance armée.

Pour les formes symptomatiques, les analogues des purines offrent des taux de réponse globale à hauteur de 50 %, malheureusement de courte durée.

La pentostatine (à raison de 4 mg/m², une fois par semaine pendant trois semaines, puis une fois toutes les deux semaines pendant six semaines), classiquement utilisée en monothérapie pour la prise en charge des

leucémies à tricholeucocytes, permet d'obtenir une réponse partielle (RP) dans 50 % des cas, pendant une durée médiane de réponse de douze mois [10].

Saven *et al.* montrent que la cladribine (à raison de 0,1 mg/kg/j en perfusion continue pendant 7 jours) n'offre pas de meilleur résultat.

Avec l'utilisation combinée de rituximab, d'épirubicine et de fludarabine, Chow *et al.* ont obtenu, chez quatre patients, 100 % de réponse complète (RC) pour une survie sans progression (SSP) médiane de soixante et un mois.

Au regard de ces résultats et de ceux rapportés dans la prise en charge des LLC, les recommandations en première intention se portent vers l'usage d'une immunothérapie par rituximab associée à une chimiothérapie par fludarabine et cyclophosphamide ou bendamustine [11].

Traitement de première ligne pour les formes avec mutation de *TP53* et traitement des formes réfractaires ou en rechute

L'alemtuzumab, anticorps monoclonal anti-CD52, est la première thérapie ciblée utilisée dans ce contexte et ayant permis l'obtention d'une réponse dans 60 % des cas avec une SG médiane de onze mois [12].

Plus récemment, les inhibiteurs de la voie du BCR, tels que l'ibrutinib (420 mg/j) ou l'idélalisib (150 mg/j), utilisés en monothérapie, ont également montré de bons résultats chez des patients réfractaires ou en rechute après plusieurs lignes de polychimiothérapie [13].

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été proposée dans ces situations, mais elle offre des résultats décevants en termes de SSP.

Compte tenu du faible taux de réponse et du pronostic sombre de ces entités, une intensification thérapeutique par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) doit être rapidement envisagée. On recourt le plus souvent un conditionnement d'intensité réduite, du fait de l'âge d'apparition de ces hémopathies. Les résultats restent néanmoins discordants selon les séries : Castagna *et al.* ont rapporté, en 2001, une RC durable au-delà de soixante mois sans maladie du greffon contre l'hôte chronique, tandis que Kalaycio *et al.*, plus récemment, ont décrit une SSP médiane de 3,5 mois [14].

Leucémies polymphocytaires T

Traitement de première ligne

De la même façon que pour les LPL-B, du fait de la rareté de la maladie, la littérature n'offre que très peu de données sur les LPL-T.

Au regard de l'absence de bénéfice sur l'évolution et la survie, aucun traitement précoce n'est justifié en cas de

syndrome lymphoprolifératif initialement indolent et asymptomatique.

Du fait de la forte expression du CD52 de surface, l'immunothérapie par alemtuzumab a été précocement utilisée dans les formes symptomatiques, avec des résultats intéressants au décours, caractérisés par un taux de réponse globale à hauteur de 90 % avec une majorité de RC.

Contrairement aux observations faites dans le cadre de la LLC, l'administration de cette immunothérapie par voie intraveineuse est associée à un taux de réponse et à une survie significativement supérieurs à la voie sous-cutanée (SG médiane de 40,5 *versus* 13,7 mois respectivement) [15].

La combinaison de l'alemtuzumab à un régime de polychimiothérapie par fludarabine, cyclophosphamide et mitoxantrone assure un taux de réponse globale à hauteur de 92 % ; la SG et la SSP restent néanmoins inférieures à dix-huit mois.

L'utilisation de la bendamustine (hors autorisation de mise sur le marché) est rapportée par Herbaux *et al.*, qui rapporte l'obtention d'une réponse globale dans 53 % des cas, et des résultats intéressants en termes de SSP et de SG [16].

Dans les suites d'une RC, la rechute reste quasi systématique en l'absence de traitement de consolidation et/ou d'intensification ; aussi l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit-elle être proposée aux patients éligibles. Les résultats en restent néanmoins modestes : Laribi *et al.* rapportent, sur une série de quarante et un patients, une SG à trois ans de 21 %. Les problématiques de l'allogreffe demeurent la mortalité liée au traitement (40 %) et la fréquence des rechutes au décours (> 40 % à trois ans, la majorité survenant dans les deux ans) [17].

Traitement de la rechute

Approuvée par la Food and Drug Administration, l'utilisation de l'alemtuzumab (à raison de 30 mg/j trois fois par semaine pendant quatre à douze semaines, sur une série de soixante-seize patients) permet 60 % de RC avec une SG médiane de 7,5 mois [18].

Selon Ravandi *et al.*, l'association de la pentostatine à l'alemtuzumab ne permet pas d'améliorer ces résultats [19].

Dans les formes réfractaires à l'alemtuzumab, Gandhi *et al.* décrivent des résultats intéressants sur une étude de phase I avec la nélarabine (à raison de 20 à 50 mg/kg/j pendant cinq jours ou de 1 500 à 2 900 mg/m²/j, trois fois par semaine pendant une semaine) en association à la fludarabine (à raison de 5 à 30 mg/m²/j deux fois par semaine pendant une semaine). Ces résultats étaient des réponses globales à hauteur de 63 %, se compliquant néanmoins de cytopénies de grade III-IV dans 37 % des cas [20].

Dans ce contexte, Herbaux *et al.* ont également rapporté des résultats similaires avec la bendamustine en monothérapie (70 à 120 mg/m²/j pendant deux jours et toutes les trois semaines sur une durée totale de dix-huit semaines).

Nouveaux agents thérapeutiques

Plusieurs axes sont actuellement étudiés au regard du profil mutationnel de ces syndromes lymphoprolifératifs : l'utilisation d'inhibiteurs des histone désacétylases (HDACi), tels que le vorinostat ou la romidepsine, l'utilisation d'inhibiteurs de la voie JAK-STAT, tels que le ruxolitinib ou le tofacinib, les inhibiteurs d'AKT ou d'EZH2 (pour *enhancer of zeste homolog 2*) et les proapoptotiques comme le vénétoclax.

Conclusion

Les LPL sont des maladies rares et complexes dont la prise en charge thérapeutique reste un défi.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est, à ce jour, la seule stratégie thérapeutique prometteuse en vue d'obtenir une réponse au long cours.

Les avancés dans la compréhension de la pathogénie de ces entités, telles que l'implication de la voie JAK-STAT dans les LPL-T, ouvrent la voie à l'utilisation de nouvelles thérapies ciblées, laissant espérer de mettre en défaut le pronostic sombre de ces hémopathies.]

Références

- [1] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposals for the classification of chronic (Mature) B and T lymphoid leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *J Clin Pathol* 1989 ; 42 (6) : 567-84.
- [2] Solé F, Woessner S, Espinet B, *et al.* Cytogenetic abnormalities in three patients with B-Cell prolymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1998 ; 103 (1) : 43-5.
- [3] Natalie P, Van Roosbroeck K, Konings P, *et al.* Chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia with MYC translocations: a subgroup with an aggressive disease course. *Ann Hematol* 2012 ; 91 (6) : 863-73.
- [4] van der Velden VH, Hoogeveen PG, de Ridder D, *et al.* B-cell prolymphocytic leukemia: a specific subgroup of mantle cell lymphoma. *Blood* 2014 ; 124 (3) : 412-9.
- [5] Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, *et al.* Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. *Blood* 1991 ; 78 (12) : 3269-74.
- [6] Stengel A, Wolfgang K, Melanie Z, *et al.* Genetic characterization of T-PLL reveals two major biologic subgroups and JAK3 mutations as prognostic marker. *Genes Chromosomes Cancer* 2016 ; 55 (1) : 82-94.
- [7] Kiel MJ, Thirunavukkarasu V, Delphine R, *et al.* Integrated genomic sequencing reveals mutational landscape of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 2014 ; 124 (9) : 1460-72.
- [8] Garand RJ, Goasguen A, Brizard J, *et al.* Indolent course as a relatively frequent presentation in T-prolymphocytic leukaemia. Groupe Français d'Hématologie Cellulaire. *Br J Haematol* 1998 ; 103 (2) : 488-94.
- [9] Suarez F, Nizar M, Danielle C, *et al.* Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in Ataxia-Telangiectasia: a report from the French National Registry of Primary Immune Deficiencies. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (2) : 202-8.



[10] Döhner H, Ho A D, Thaler J, *et al.* Pentostatin in prolymphocytic leukemia: phase II trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85 (8) : 658-62.

[11] Dearden C. Management of prolymphocytic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2015 ; 2015 : 361-7.

[12] Bowen AL, Zomas A, Emmett E, Matutes E, Dyer MJ, Catovsky D. Subcutaneous CAMPATH-1H in fludarabine-resistant/relapsed chronic lymphocytic and B-prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1997 ; 96 (3) : 617-9.

[13] Gordon MJ, Raess PW, Young K, *et al.* Ibrutinib is an effective treatment for B-cell prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2017 ; 179 (3) : 501-3.

[14] Kalaycio ME, Manisha K, Ann E, *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 ; 16 (4) : 543-7.

[15] Damlaj M, Nanna HS, Jennifer L, *et al.* Impact of alemtuzumab therapy and route of administration in T-prolymphocytic leukemia: a single-center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015 ; 15 (11) : 699-704.

[16] Herbaux C, Philippe G, Krmo B, *et al.* Bendamustine is effective in T-cell prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2015 ; 168 (6) : 916-9.

[17] Guillaume T, Yves B, Reza T, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for T-prolymphocytic leukemia: a report from the French Society for Stem Cell Transplantation (SFGM-TC). *Eur J Haematol* 2015 ; 94 (3) : 265-9.

[18] Keating MJ, Cazin B, Coutré S, *et al.* Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 (1) : 205-13.

[19] Ravandi F, Ahmed A, Susan O, *et al.* Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 (32) : 5425-30.

[20] Gandhi V, Constantine T, Susan O, *et al.* Phase I trial of nelarabine in indolent leukemias. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (7) : 1098-105.

[21] Chapiro E, Ross-Weil D, Bougacha N, *et al.* Genetic Characterization of B-Cell Prolymphocytic Leukemia (B-PLL): A Hierarchical Prognostic Model Involving MYC and TP53 Abnormalities. on Behalf of the Groupe Francophone De Cytogenetique Hematologique (GFCH) and the French Innovative Leukemia Organization (FILO) Group. *Blood* 2018 ; 132-943.

[22] Jain P, Aoki E, Keating M, *et al.* Characteristics, Outcomes, Prognostic Factors and Treatment of Patients with T-Cell Prolymphocytic Leukemia (T-PLL). *Ann Oncol* 2017 ; 28 : Error: FPage (1554) is higher than LPage (9)!