

MISE AU POINT

Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes

S. de Botton*, P. Fenaux, B. Quesnel

Service des maladies du sang, CHU, 1, place de Verdun, 59037 Lille, France

(Reçu le 02 avril 2002 ; accepté le 12 avril 2002)

Résumé

Au cours des 20 dernières années des progrès considérables ont été effectués dans la caractérisation et le traitement des hémopathies malignes de l'adulte. Cela s'est traduit par une augmentation significative des taux de longue survies. Ainsi, tout patient admis en unité de soins intensifs, soit au moment du diagnostic soit en première ligne de traitement, doit être considéré comme ayant une maladie curable. La plupart des facteurs pronostiques sont détaillés dans cette revue. En cas de leucémie aiguë, la plupart des patients ne sont pas guéris par chimiothérapie (CT) seule, et l'allogreffe de cellules souches demeure le traitement de postinduction le plus efficace. En cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM), seuls les patients à cytogénétique favorable peuvent être guéris par CT exclusive dans 2/3 des cas. Les patients ayant une leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) ont un pronostic encore plus favorable, depuis l'utilisation de l'acide tout-transrétinoïque (ATRA) en combinaison avec la CT, avec guérison dans près de 75 % des cas. À l'inverse, les patients à cytogénétique défavorable et les patients les plus âgés ont une survie prolongée dans moins de 20 % des cas. En cas de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), les taux de guérison sont de l'ordre de 30 à 40 %. Comme en cas de LAM, les patients à cytogénétique défavorable et les patients les plus âgés ont un pronostic défavorable. Il faut cependant noter que les LAL T et les leucémies aiguës de Burkitt, qui avaient autrefois un pronostic défavorable, sont aujourd'hui parmi les LAL de pronostic le plus favorable. Les lymphomes sont parmi les cancers qui ont les plus forts taux de guérison. Tous stades confondus, les lymphomes non hodgkiniens (LNH) de haut grade ont un taux de survie à 5 ans de 50 %. Les LNH de bas grade ont des taux de survie très élevés avec médiane de survie de sept à dix ans. La maladie de Hodgkin, tous stades confondus, a un taux de survie de 75 % à cinq ans. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

leucémies aiguës / lymphomes / pronostic / réanimation

Summary – Prognosis factors for acute leukemias and lymphomas.

During the last two decades, striking advances in characterization and risk-adapted treatments of haematological malignancies have led to a substantial improvement in long-term survival rates. Thus, patients admitted in intensive care unit, either at diagnosis or during the first line therapy, should be managed as patients that could be potentially cured. The main prognostic factors are detailed in this review. Most of adult patients with acute leukaemia, despite impressive progress, are not cured by chemotherapy (CT) alone, and allogeneic stem cell transplantation (ASCT) as post-remission therapy, remains the most effective treatment. In adult acute myeloid leukaemia (AML), only patients with favourable cytogenetics can be cured by CT in more than two-third of the cases and patients with acute promyelocytic leukaemia (APL), since the use of all-trans retinoic acid (ATRA) in combination with CT, have the most favourable outcome with nearly 75% of cure rates. In contrast, patients with unfavourable cytogenetics and older patients have less than 20% of

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : s.de-botton@voila.fr (S. de Botton).

cure rates. In adult acute lymphoblastic leukaemia (ALL), current CT treatments are associated with cure rates of 30 to 40%. As in AML, patients with unfavourable cytogenetics and older patients have a bad prognosis. Patients with mature B cell and T cell phenotypes have gone from having the least favourable outcome to the most favourable outcome. Lymphomas are among the most curable malignancies. Overall, patients with aggressive NHLs have a 5-year survival rate of 50% and patients with Hodgkin disease (HD) can be cured in nearly 75% of the cases. Patients with indolent non-hodgkin lymphoma (NHL), live with a median survival time of 7-10 years from diagnosis. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

acute leukemias / lymphoma / prognosis / critical care

LEUCÉMIES AIGUËS

Définitions

Définition générale

Les leucémies aiguës (LA) sont caractérisées par l'accumulation d'un grand nombre de précurseurs médullaires clonaux (blastes) des lignées sanguines avec blocage de différenciation. Les précurseurs concernés par la transformation maligne peuvent être lymphoïdes [leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)] ou myéloïdes [leucémies aiguës myéloïdes (LAM)]. Les cellules blastiques sont retrouvées dans la moelle, le sang et parfois d'autres tissus. En parallèle, il existe un déficit de production de cellules sanguines matures aboutissant à des cytopénies et leurs conséquences cliniques. Une meilleure caractérisation des LA fondée sur des caractéristiques morphologiques, cytochimiques, immunophénotypiques et génétiques (cytogénétiques et moléculaires) des blastes a abouti à la classification OMS des LA. Associée aux antécédents cliniques, elle permet de définir des entités plus précises que la classification FAB classique et d'apporter des éléments pronostiques.

États préleucémiques

Les LAM peuvent être précédées par une phase « préleucémique » de syndrome myélodysplasique (SMD). Les SMD constituent un groupe hétérogène d'hémopathies myéloïdes clonales qui ont en commun des anomalies de différenciation, de prolifération, d'apoptose et une instabilité génétique. Il en résulte une hémato-poïèse quantitative et qualitative anormale aboutissant à des cytopénies (neutropénie + /- anémie + /- thrombopénie) d'importance variable. Dans un certain nombre de cas, il existe un blocage de maturation des progéniteurs conduisant à un excès de cellules blastiques dans la moelle, cela sur un mode chronique, pouvant évoluer vers une LAM dans 1/3 des cas.

LAM chimio-induites

Les LAM peuvent être induites par la chimiothérapie (CT) et l'on distingue :

– les LAM après utilisation prolongée d'agents alkylants (latence ≈ 3 à 7 ans), souvent précédées (2/3 des

cas) par une phase de SMD. Ces LAM sont fréquemment associées à des anomalies des chromosomes 7 et 5, et moins souvent du chromosome 17 ;

– les LAM après utilisation d'inhibiteurs de topoisomérase II (épipodophyllotoxines ou anthracyclines) avec latence courte entre CT et LAM (1 à 2 ans), sans précession par une phase de SMD. Le caryotype est normal, ou il existe des anomalies cytogénétiques en 11q23, translocations t(8;21), t(15;17), t(8;16) ou inv(16).

Âge de survenue

L'incidence des LAM augmente avec l'âge. Les données épidémiologiques retrouvent un âge médian de survenue autour de 65 ans. Les états « préleucémiques » surviennent de façon prédominante chez les adultes âgés (âge médian 70 ans).

Les LAL surviennent majoritairement chez l'enfant entre deux et 15 ans (c'est la première cause de cancer dans cette tranche d'âge), plus rarement chez l'adulte (en particulier après 50 ans). Chez l'adulte, les LAL représentent 20 % de l'ensemble des LA.

Principes de traitement des LA

Traitement symptomatique des conséquences de l'insuffisance médullaire

Qu'elles soient la conséquence de la masse tumorale ou secondairement de l'aplasie post-CT, les cytopénies (neutropénie, anémie et thrombopénie) exposent principalement les patients à des risques infectieux et hémorragiques majeurs. La prise en charge des épisodes infectieux ne sera pas détaillée dans cette revue, seulement évoquée (urgences thérapeutiques). Le risque hémorragique est prévenu par transfusions plaquettaires. Maintenir un taux de plaquettes supérieur à 50 000/mm³ est crucial en cas de coagulopathie, mais également en cas de geste invasif. Les transfusions de culots globulaires sont indiquées dès que le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dL. En cas de leucostase et/ou de LA hyperleucocytaire, il vaut mieux surseoir à la transfusion de culots globulaires de crainte d'aggraver ou de déclencher la leucostase.

Traitement spécifique

Phase d'induction de rémission complète par CT

Le traitement d'induction des LAM associe une anthracycline (daunorubicine, mitoxantrone ou idarubicine) et cytarabine (AraC). La période d'aplasie post-CT s'échelonne de trois à cinq semaines selon l'intensité des schémas de CT. Les facteurs de croissance sont parfois utilisés afin de réduire la durée d'aplasie post-CT. La RC après la phase d'aplasie post-CT est obtenue dans plus de 70 % des cas [1-8].

Le traitement d'induction des LAL repose sur l'association prednisone, vincristine et anthracycline. À ce schéma viennent s'ajouter lors de la phase d'induction, selon les protocoles, L-asparaginase et/ou cyclophosphamide. Les taux de RC actuels approchent 90 % [7-11].

Une prophylaxie neuro-méningée par injections intrathécales CT (méthotrexate et corticoïdes) est instaurée dès l'induction dans tous les cas de LAL et certaines LAM.

Après la période d'aplasie post-CT, la rémission complète (RC) est définie par la normalité de l'hémo-gramme et un myélogramme de richesse normal avec moins de 5 % de blastes. En cas d'atteinte extramédullaire initiale, celle-ci doit avoir disparu.

Le traitement de postinduction

Il vise à réduire la masse tumorale résiduelle et à prévenir les rechutes. Selon les caractéristiques initiales (facteurs pronostiques), l'âge du patient et l'existence ou non d'un donneur HLA identique, trois options sont possibles :

- allogreffe. Chez les patients les plus jeunes, l'allogreffe géno-identique permet une guérison dans 50 à 60 % des cas. Les risques de rechutes sont les plus faibles. Schématiquement, les allogreffes sont indiquées en première RC en cas de pronostic défavorable (chez les patients < 50 ans) et chez les plus jeunes s'ils n'ont pas de cytogénétique favorable.

Les allogreffes comportent un conditionnement myélo-ablatif avec chimiothérapie à fortes doses ± irradiation corporelle totale. Ce conditionnement vise à éradiquer la maladie résiduelle et induire une immunosuppression qui évite le rejet de greffe. Le greffon sert de « secours » après le conditionnement qui induit le plus souvent la destruction du tissu hématopoïétique du receveur. Le facteur limitant l'intensité du conditionnement est la toxicité non hématologique (pulmonaire, rénale, digestive, etc.). En réalité, ce conditionnement ne permet pas toujours d'éradiquer la maladie hématologique et l'effet curatif de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques repose également en grande partie sur l'effet immunologique antitumoral du greffon [*graft-versus-leukemia (GVL) effect*]. Malheu-

reusement, l'effet immunologique du greffon s'exerce également contre les tissus du receveur *graft-versus-host disease* (GVHD), facteur de morbidité et de mortalité important. La toxicité des conditionnements limite la réalisation d'allogreffe au-delà de 50 ans. Actuellement, il est possible de proposer des allogreffes à conditionnement atténué (en contrôlant le rejet de greffe mais aussi la GVHD), l'effet thérapeutique reposant sur l'effet GVL. Ainsi les sujets de plus de 50 ans peuvent désormais bénéficier de l'apport d'une allogreffe ;

- autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle peut être réalisée chez la plupart des patients et comporte un recueil de cellules souches prélevées en rémission complète (on espère, après purge *in vivo*, que les cellules souches prélevées sont saines). Pour les patients ayant un marqueur moléculaire, l'évaluation de maladie résiduelle sur le greffon est capitale (une maladie résiduelle positive sur le greffon contre-indique l'autogreffe). Un conditionnement myéloablatif est effectué, suivi de la réinjection des cellules souches. Les rechutes sont plus fréquentes que lors des allogreffes (absence d'effet GVL), dues à la persistance d'une maladie résiduelle et/ou contamination du greffon par les cellules leucémiques. Les indications d'autogreffe sont limitées en cas de LAL, plus larges en cas de LAM ;
- chimiothérapie intensive seule :

En cas de LAM, le traitement comporte généralement plusieurs cures avec AraC à fortes doses chez les sujets d'âge inférieur à 60 ans. Les patients à cytogénétique favorable, en particulier (8;21) bénéficient de plusieurs séquences avec AraC à fortes doses.

En cas de LAL, le traitement associe des phases de consolidation et d'intensification (leur nombre varie selon les protocoles). Elles comportent généralement des cures combinant différentes drogues dont l'aracytine à fortes doses, le méthotrexate à fortes doses et le cyclophosphamide. Une prophylaxie neuroméningée associe CT intrathécale et irradiation encéphalique. L'utilisation de drogues passant la barrière hémato-encéphalique (aracytine et méthotrexate à fortes doses) est intégrée dans ce schéma de prophylaxie. Un traitement d'entretien associant 6-mercaptopurine administré quotidiennement et méthotrexate hebdomadaire constitue la référence : on peut adjoindre des injections intermittentes de vincristine et un glucocorticoïde. Le traitement d'entretien est poursuivi afin que la durée totale de traitement (depuis l'induction) soit de 2,5 à 3 ans.

Cas particulier des leucémies aiguës promyélocyaires (LAP) (LAM3)

Les LAP requièrent un traitement spécifique associant l'ATRA (un agent différenciant) et CT (anthracycline seule ou avec l'AraC) lors de l'induction. L'ATRA améliore le syndrome hémorragique par coagulopathie

et diminue le taux des rechutes lorsqu'il est associé à la CT. Le traitement de postinduction comporte de la CT seule. Un traitement d'entretien par CT faibles doses et ATRA administré de manière intermittente réduit également significativement l'incidence des rechutes [4].

Cas particulier des leucémies aiguës de Burkitt (LAL3)

Une préphase de traitement avec CT faibles doses est systématique, afin de diminuer le risque de syndrome de lyse, puis des combinaisons de cytotoxiques associent méthotrexate fortes doses, aracytine fortes doses, cyclophosphamide fortes doses et anthracyclines pour une durée totale de traitement courte (six à huit mois) et sans traitement de maintenance. Un traitement précoce et intensif, préventif ou curatif, des atteintes neuroméningées est impératif [5].

Urgences thérapeutiques au moment du diagnostic et complications à l'initiation du traitement

Les infections

Le caractère de gravité des infections chez le neutropénique est largement connu [3]. Les signes infectieux sont souvent limités à une fièvre sans point d'appel clinique. Dans 60 % des cas, la fièvre est associée à une infection documentée (sur le plan microbiologique dans 30 % des cas et cliniquement dans 30 % des cas) ; dans 40 % des cas, la fièvre constitue le seul signe infectieux. Au cours des épisodes bactériémiques, les bactéries à Gram positif sont retrouvées dans 70 % des cas, les bactéries à Gram négatif isolées dans 30 %. Ainsi, au moment du diagnostic de la LA, tout épisode fébrile nécessite un traitement empirique rapide par une bêta-lactamine à large spectre en association à un aminoside ou une quinolone en cas d'insuffisance rénale. L'introduction d'un glycopeptide est systématique en cas de choc septique survenant chez un patient neutropénique porteur d'un cathéter veineux central. Les infections fongiques sont une cause de morbidité et de mortalité croissante au cours des neutropénies profondes et prolongées (jusqu'à 20 % des patients présentent une infection fongique profonde). L'aspergillose invasive constitue une des infections les plus graves chez le neutropénique avec une mortalité immédiate > 70 %. Elles surviennent généralement plus tardivement que les infections bactériennes et sont de diagnostic et de traitement difficiles.

Le syndrome de leucostase

Il se rencontre principalement en cas de LAM très hyperleucocytaires [9]. Les signes cliniques de leucostase sont respiratoires et neurologiques. L'atteinte pulmonaire respiratoire (de degré variable) aboutit à une détresse respiratoire avec hypoxie sévère. Les clichés de thorax retrouvent des infiltrats interstitiels ou/et alvéo-

lares diffus (ils peuvent parfois être normaux). Les signes neurologiques peuvent comporter confusion, somnolence voire coma, dus à des hémorragies focales cérébrales et des troubles microcirculatoires. La fièvre est quasi constante. Des signes ophtalmologiques comme une vision trouble et/ou des déficits du champ visuel sont possibles et le fond d'œil, à la recherche d'hémorragies rétinienne et d'œdème papillaire, doit être systématique. Une coagulopathie associée est fréquente. La mortalité immédiate par détresse respiratoire et/ou hémorragie cérébro-méningée est élevée et seul un traitement de cytoréduction rapide par CT associée, si possible, à des leucophères peut éviter une issue fatale. L'utilisation de dexaméthasone (DXM) 10 mg/12h, par ses propriétés modulatrices des molécules d'adhésion à la surface des blastes, semble indiquée.

En pratique, toute LAM avec taux initial de leucocytes > 50 000/mm³ doit être considérée comme une urgence thérapeutique.

Syndrome hémorragique par coagulopathie

Des troubles de la coagulation, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et/ou fibrinolyse, s'observent principalement en cas de LAP (une coagulopathie sévère au moment du diagnostic doit faire suspecter une LAP) et en cas de LAM hyperleucocytaire plus rarement. Ils sont dus à la libération de protéines contenues dans des grains cytoplasmiques des blastes. Spontanés et/ou déclenchés par la CT (lyse blastique), ces troubles sont majorés par la thrombopénie centrale induisant un risque hémorragique majeur (cérébro-méningé en particulier). Le fond d'œil doit être systématique. Un traitement transfusionnel plaquettaire intensif (fractionnement de concentrés plaquettaires) doit être réalisé afin de maintenir impérativement un taux de plaquettes > 50 000/mm³. Tout geste invasif nécessite la correction de la CIVD, tout au moins un taux de plaquettes > 80 000/mm³. En cas de LAP, un traitement par ATRA doit être instauré d'emblée.

Syndromes de lyse

Ils surviennent principalement en cas de forte masse tumorale avec temps de doublement rapide (sensibilité extrême à la CT), au cours des LAL hyperleucocytaires et LAL de Burkitt, rarement en cas de LAM hyperleucocytaires. Rarement spontanés, ils sont déclenchés par la CT. Ils associent hyperuricémie, hyperphosphatémie, hyperkaliémie, hypocalcémie. Dans ces cas, une prévention est capitale afin de prévenir l'insuffisance rénale aiguë associant : hyperhydratation préalable avec diurèse alcaline abondante (1/3 par du bicarbonate isotonique) entretenue par diurétiques et réduction du taux d'acide urique par urate oxydase (*Uricozyme*) à raison de trois à quatre ampoules/24 h. L'*Uricozyme*

peut être responsable de réactions allergiques (jusqu'à 5 % des cas selon les séries pédiatriques) de type urticaire, bronchospasme voire choc anaphylactique et doit être prochainement remplacé par une nouvelle forme recombinante d'urate oxidase (*rasburicase*) mieux tolérée. Une CT à faibles doses (une corticothérapie peut à elle seule induire un syndrome de lyse) est impérative visant à prévenir un syndrome de lyse majeur [10].

Le pronostic vital peut rapidement être mis en jeu sans surveillance étroite de la kaliémie et de la fonction rénale. De plus, une insuffisance rénale aiguë peut entraîner un retard à la poursuite du traitement par CT ou des réductions de dose de CT, pouvant être particulièrement préjudiciables pour le pronostic.

Leucémies aiguës promyélocytaires /ATRA syndrome

L'existence d'une coagulopathie au moment du diagnostic constitue une urgence thérapeutique. Au cours du traitement d'induction des LAP, peut survenir une complication potentiellement létale du traitement par ATRA dénommée ATRA syndrome [2]. L'incidence, selon les séries, varie de 5 à 25 % des cas, selon que la CT est associée ou non à l'ATRA (significativement plus élevée si l'ATRA est utilisé seul). Les signes cliniques associent fièvre, dyspnée allant de la gêne à la détresse respiratoire, épanchement pleuraux et péricardiques, insuffisance cardiaque, hypotension, prise de poids avec œdèmes. Les clichés de thorax peuvent retrouver des infiltrats alvéolaires et/ou interstitiels aspécifiques. Une insuffisance rénale nécessitant la dialyse peut également survenir. Dans 25 % des cas d'ATRA syndrome, la détresse respiratoire nécessite une ventilation mécanique. Sa mortalité varie selon les séries de 5 à 25 % des cas. Sa prévention repose sur l'association précoce de la CT (J3 de traitement par ATRA) dans les formes avec taux de leucocytes inférieur à 5 000/mm³ au moment du diagnostic ; immédiate (J1) si le taux de leucocytes est supérieur à 5 000/mm³. Ce syndrome est réversible sous corticoïdes (Dexaméthasone 10 mg/12h) dans la majorité des cas, à condition qu'ils soient utilisés dès les premiers signes. L'arrêt de l'ATRA est impératif dans les formes sévères.

Leucémies aiguës de Burkitt

Elles requièrent un traitement urgent. Il existe un risque de syndrome de lyse sévère à l'induction. En outre, la dose et l'intensité (MTX et AraC fortes doses) de ces protocoles conduit à une morbidité importante par infection. Les phases d'aplasie associées à des mucites sévères expliquent la fréquence des translocations bactériennes. Compte tenu du pronostic désormais favorable (guérison dans 2/3 des cas), la prise en charge en réanimation peut être une phase essentielle du traitement.

Facteurs pronostiques des LAM

Facteurs préthérapeutiques

Cytogénétique

Il s'agit du facteur pronostique le plus discriminant, prédictif des chances d'obtention d'une RC mais aussi du risque de rechute [1-8]. Les anomalies clonales acquises détectées dans les cellules blastiques comportent des pertes ou des gains de chromosomes, des translocations chromosomiques aboutissant à la création de gènes de fusion ou à la dérégulation de l'expression de gènes, des délétions (del) ou une inactivation fonctionnelle de gènes suppresseurs de tumeur. Trois groupes sont dégagés :

- groupe de pronostic favorable (20 % des cas chez les 15-60 ans) incluant : t(8;21) ; t(15;17) ; inv(16) ou t(16;16). Ce type d'anomalies est plus fréquent chez les sujets jeunes, les taux de RC sont élevés (> 85 %). La guérison semble pouvoir dépasser 2/3 des cas voire plus (environ 75 % en cas de LAP). Dans ces cas, une allogreffe n'est pas indiquée en première RC ;
- groupe de pronostic défavorable (30 % des cas chez les 15-60 ans) incluant : caryotypes complexes (trois anomalies différentes associées ou plus) ; monosomies 5 ou 7 ; délétion 5 q ; anomalies en 3q ; anomalies en 11q ; del(9q) ; t(6;9) ; t(9;22) ; anomalies en 17p. Ce type d'anomalies est plus fréquent chez les sujets plus âgés et en cas de LAM secondaire. Les taux de survie à cinq ans sont inférieurs à 20 % ;
- groupe de pronostic intermédiaire (50 % des cas chez les 15-60 ans) : caryotypes normaux et anomalies à l'exclusion de celles précitées. Les taux de survie à cinq ans sont de l'ordre de 40 à 50 %.

Hyperleucocytose

Les patients avec hyperleucocytose ont un risque élevé de rechute.

Résistance multidrogue (MDR1)

Codée par le gène *mdr1*, la Gp 170 (ou P-glycoprotéine [PGP]) est une protéine transmembranaire qui fonctionne comme une pompe à efflux ATP-dépendante. Elle diminue la concentration intracellulaire des agents anticancéreux réduisant ainsi leur activité antitumorale. La résistance conférée par l'expression de la PGP est dite multidrogue car elle concerne différentes classes d'agents anticancéreux tels les vinca-alcaloïdes, les anthracyclines et dérivés et les taxanes. La présence de blastes de phénotype MDR est corrélée à des taux de RC significativement inférieurs et à un risque de rechute significativement supérieur.

Âge

L'âge est un pronostic défavorable. La tolérance à la CT est inférieure et les LAM des sujets âgés sont souvent associées à des caractéristiques clinico-biologiques péjo-

ratives : fréquence de précession par un SMD, expression du gène MDR1 et caryotypes défavorables (anomalies des chromosomes 5 et/ou 7 et caryotypes complexes). Au total, les patients âgés de plus de 65 ans ont des taux de survie à cinq ans inférieurs à 10 % [6].

LAM secondaires

Les résultats de la chimiothérapie intensive sont moins bons dans les LAM précédées par une phase de SMD que dans les LAM *de novo* puisque les taux de RC sont de 40–60 % et que seul 10 % environ des patients obtiennent une rémission prolongée. L'allogreffe reste le seul traitement véritablement curatif.

En cas de LAM CT-induites après utilisation prolongée d'agents alkylants, la réponse à la CT est mauvaise et la survie est généralement courte (médiane ≈ 8 mois). La réponse à la CT, en cas de LAM CT-induites après utilisation d'inhibiteurs de topo-isomérase II, est similaire à celle des LAM *de novo* ayant les mêmes anomalies cytogénétiques : favorable si in (16), (8;21), (15;17) ; variable si anomalies en 11q23, défavorable si (8;16).

Réponse au traitement

La nécessité de plus d'une cure d'induction pour obtenir une RC est de pronostic très péjoratif et indique une allogreffe.

L'utilisation de la PCR, s'il existe un transcrite de fusion (cas des translocations t(8;21) ; t(15;17) ; inv(16) ou t(16;16), permet de suivre de façon beaucoup plus sensible l'évolution de la maladie résiduelle. Une PCR sensible détecte une cellule anormale sur 10^4 à 10^5 . La négativation de la PCR au cours de l'évolution du traitement est de bon pronostic. A contrario, la persistance d'une PCR positive à un taux élevé ou sa repositivité au cours de l'évolution font craindre une rechute.

Facteurs pronostiques des LAL

Cf. [7-11].

Facteurs préthérapeutiques

Âge

L'âge (> 60 ans) est un facteur péjoratif avec des taux de RC de 60 à 75 % et des taux de survie à trois ans de 10-20 %. Les plus jeunes (< 30 ans) ont les taux de RC les plus hauts (90 à 95 %) avec des taux de survie à trois ans d'environ 60 %.

Cytogénétique

Les anomalies clonales acquises sont retrouvées dans 60 à 75 % des cas. La plus grande fréquence d'anomalies caryotypiques de pronostic défavorable chez l'adulte (≈ 40 %) rend en partie compte des taux de survie sensiblement inférieurs des LAL de l'adulte par comparaison avec les enfants (environ 80 % de guérison). Les

LAL avec t(9;22) représentent 25 % des LAL de l'adulte et l'incidence augmente avec l'âge (plus de 40 % après 40 ans). La survie à long terme est de moins de 20 % chez l'adulte. Leur pronostic péjoratif pourrait être amélioré par le STI (GLIVEC®), inhibiteur spécifique de la protéine de fusion BCR-ABL résultant de la translocation. Les LAL avec t(4;11) ont également un très mauvais pronostic. L'allogreffe est le traitement de postinduction de choix (géno ou phéno-identique).

Taux de leucocytes initial

Les patients avec taux initial de GB supérieur à 30 000/mm³ ont une durée de RC significativement inférieure pour les LAL de lignage B.

Autres facteurs mineurs

Certaines présentations sont associées à un pronostic plus défavorable :

- atteintes du système nerveux central ;
- fort pourcentage de blastes médullaires et/ou circulants, présentation lymphomateuse, LDH élevées.

Réponse au traitement

Lors du traitement d'induction, une corticorésistance et/ou l'obtention d'une RC en plus de 4–6 semaines sont péjoratifs.

Chez les patients présentant un marqueur clonal (réarrangement des gènes du TCR γ et δ et/ou réarrangement des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines), l'évaluation de la maladie résiduelle par PCR est un nouveau facteur pronostique. Une maladie résiduelle avec PCR montrant un taux supérieur à 1 % (sur 200 000 cellules mononucléées médullaires) à l'issue du traitement d'induction prédit une rechute.

Leucémies aiguës de Burkitt (LAL3)

Les LAL de Burkitt représentent 1 à 3 % des LAL et prédominent chez les adultes jeunes (âge médian entre 25 et 35 ans). Elles sont caractérisées par la morphologie des cellules (LAL3 de la classification FAB), la présence d'immunoglobulines monotypiques à la surface des cellules blastiques et par des translocations impliquant le proto-oncogène *c-myc* situé en 8q24, habituellement t(8;14) (q24 ; q32), plus rarement ses variants t(2;8) (p12 ; q24) ou t(8;22) (q24 ; q11). Elles partagent ces caractéristiques avec les lymphomes de Burkitt, mais sont classées LAL3 si le taux de blastes médullaires est supérieur à 25 %, s'il n'existe pas de masses tumorales extramédullaires volumineuses et lorsque des signes d'insuffisance médullaire sont présents au moment du diagnostic. Les atteintes du SNC sont très fréquentes, soit au moment du diagnostic (12 à 70 % des cas), soit très tôt au cours de l'évolution si aucun traitement préventif intensif n'est entrepris. Le pronostic des LAL 3 traitées par protocoles convention-

nels de LAL donnent des résultats très défavorables ; les médianes de survie n'excèdent pas quelques mois et presque tous les patients décèdent. Cependant, des modalités de traitement très intensif, dérivées des protocoles pédiatriques permettent désormais d'envisager la guérison dans presque 2/3 des cas [5].

LYMPHOMES

Le pronostic et le traitement des lymphomes malins ont notablement évolué au cours des 20 dernières années [13-17]. Les taux de longs survivants à long terme sont les meilleurs des hémopathies malignes, et parmi les plus élevés de tous les cancers, y compris dans les tranches d'âge élevées. La décision de transfert de ces patients en unité de réanimation pour un problème intercurrent aura donc tendance à être prise facilement.

Maladie de Hodgkin

La maladie de Hodgkin [13, 14] au moment du diagnostic pose assez rarement des problèmes de réanimation. L'atteinte est en effet initialement le plus souvent ganglionnaire, avec par ordre de fréquence intrathoracique, cervicale, inguino-crurale, lombaire, et axillaire. Ce sont donc principalement des phénomènes de compression qui peuvent poser des problèmes aigus et principalement de compression médiastinale avec syndrome cave supérieur. Peuvent s'associer des épanchements pleuraux et péricardiques, et des compressions trachéo-bronchiques notamment chez l'enfant. Le traitement repose en pratique sur le début de la chimiothérapie en urgence, quel que soit l'état respiratoire. La radiothérapie de décompression n'a que peu d'intérêt. Une prévention de la thrombose cave par héparine doit être systématique. Des atteintes parenchymateuses pulmonaires, parfois avec nodules nécrotiques ou d'infiltrats, des atélectasies secondaires à des adénopathies compressives peuvent provoquer des dyspnées nécessitant rarement une réanimation. Une compression rénale, par adénopathies ou fibrose rétropéritonéale peut s'observer ainsi que de rares syndromes néphrotiques régressant rapidement à l'initiation de la chimiothérapie et ne nécessitant donc pas de dialyse.

Les cures de chimiothérapie de la maladie de Hodgkin reposent maintenant en France principalement sur des cures d'ABVD. Ce protocole est peu aplasiant, les infections mettant en jeu le pronostic vital sont donc fort rares. Des zonas sont fréquents au décours du traitement et des varicelles généralisées peuvent survenir. Les patients ayant subi une splénectomie diagnostique ou une radiothérapie splénique sont, bien entendu, à risque d'infections gravissimes à germes encapsulés.

Au niveau pronostique, bien que la maladie de Hodgkin représente, depuis plus de 30 ans, l'archétype de la néoplasie curable [14, 15], cette hémopathie recouvre des situations très diverses :

Les maladies de Hodgkin en traitement de première ligne : la classification pronostique a été fondée longtemps sur la classification d'Ann Arbor. Elle repose dorénavant sur la classification de Cotswolds qui prend en compte en outre le volume tumoral et en particulier la présence d'une atteinte médiastinale volumineuse. On sépare grossièrement les stades I et II, en individualisant les gros médiastins, des stades IIIA, et des stades IIIB et IV. Un âge supérieur à 50 ans est un critère défavorable parmi d'autres et ne doit en aucun cas être considéré comme un élément limitant. Peu de facteurs biologiques ont démontré leur intérêt pronostique.

Les stades I et II dits favorables ont une survie sans rechute d'environ 90 % à dix ans, les stades I et II défavorables sont à 80 %, les stades IIIA à 70 % et les stades IIIB et IV à 60 %. Toutefois, l'utilisation d'auto-greffes de cellules souches périphériques en traitement de consolidation de première ligne et l'utilisation de chimiothérapie plus intensive comme le Stanford V ou le BEACOPP comportant du VP16 dans les formes graves semblent homogénéiser les résultats vers le haut. Les éléments dont nous disposons permettent seulement une stratification de l'intensité des traitements, et donc l'ensemble des patients atteints d'une maladie de Hodgkin et traités en première ligne sont susceptibles de faire l'objet d'un transfert en unité de soins intensifs si nécessaire. La situation des patients en rechute précoce (rémission < 12 mois) ou réfractaires primaires est un peu différente. Ces patients font l'objet d'une autogreffe de cellules souches périphériques systématique mais le taux de rémission durable s'établit suivant les cas entre 30 et 45 %. Les rechutes ultérieures s'avèrent en général très difficiles à traiter, toutefois des réponses peuvent être obtenues.

Les lymphomes non-hodgkiniens

Les lymphomes non-Hodgkiniens (LNH) constituent un ensemble très hétérogène. La classification dite REAL constitue la base de la nouvelle classification OMS et permet de regrouper ces entités sur une base à la fois clinique, anatomo-pathologique, immunologique, et moléculaire. La distinction entre lymphomes de faible grade de malignité et de haut grade de malignité reste toutefois valable, hormis le cas de quelques entités difficiles à situer.

Les lymphomes de faible malignité

Les lymphomes de faible malignité [12] se caractérisent par une évolution indolente marquée par des phases de stagnation, voire d'involution spontanée, la fréquence

des formes disséminées d'emblée avec en particulier un envahissement médullaire, la rareté des signes généraux, et une chimiosensibilité restreinte. De ce fait, ce type de LNH se présente rarement au moment du diagnostic dans un contexte d'urgence. Du fait de l'excellente tolérance, des compressions d'organes peuvent se développer du fait de masses tumorales volumineuses, toutefois leur révélation dans une situation d'urgence est exceptionnelle. Il est surtout important de connaître le pronostic de ces lymphomes et les conséquences possibles des traitements. On s'accorde à traiter ces lymphomes uniquement quand ils présentent des critères de fortes masses tumorales : masse tumorale supérieure à 7 cm, plus de trois masses supérieures à 3 cm, altération de l'état général, épanchements, cytopénies sanguines. En dehors de ces situations, aucun traitement n'a démontré un gain de survie par rapport à une simple surveillance. Toutefois, les formes très localisées semblent pouvoir parfois guérir après radiothérapie localisée. L'histoire naturelle de ce type d'hémopathie marquée par des phases d'indolence de plusieurs années entrecoupées de poussées évolutives multiples rend toutefois très difficile une évaluation objective des résultats des traitements. Les variétés principales sont :

Le lymphome lymphocytaire B

Il s'agit en fait de formes tumorales de leucémie lymphoïde chronique avec en théorie absence d'hyperlymphocytose. En fait, la frontière est arbitraire et l'aspect histologique, le comportement clinique, et les bases du traitement sont semblables. Ces lymphomes partagent notamment avec la leucémie lymphoïde chronique les risques infectieux, en particulier liés à l'hypogammaglobulinémie. La survie médiane a été évaluée à 68 mois.

Le lymphome lymphoplasmocytaire

Très proche de la maladie de Waldenström dont le *distingo* se fait par la présence d'une IgM monoclonale sérique, son pronostic est par ailleurs sensiblement identique. Il existe toutefois une variété à grandes cellules dont la survie médiane n'est que de 18 mois.

Les lymphomes folliculaires

Ils forment un groupe homogène de LNH de faible malignité et représentent entre 20 et 30 % des LNH. Ils sont constitués de cellules lymphoïdes B organisées en nodules au sein du ganglion et présentent une translocation t(14;18) (q32 ; q21) au caryotype et un réarrangement BCL2-JH en biologie moléculaire. La survie médiane a été évaluée à neuf ans. En cas de critères de forte masse tumorale, la médiane de survie est plutôt proche de cinq ans. Une étude internationale est en cours afin de valider des critères pronostiques pertinents qui font défaut pour le moment.

Le lymphome des zones marginales et le lymphome du MALT

Ce sont des lymphomes de phénotype B intéressant principalement la rate et les tissus muqueux (estomac, glandes salivaires, thyroïde, bronches...). La médiane de survie dépasse dix ans.

Le lymphome du manteau

Ce lymphome qui se présente sous forme de localisations myélosanguines, gastriques, coliques (polypose lymphomatoïde), spléniques est particulièrement chimiorésistant et récidivant. Il représente moins de 5 % des LNH. La médiane de survie est de trois ans, toutefois la sous variété dite blastique ne dépasse pas en général un an de survie. Le pic de fréquence des lymphomes du manteau se situe dans la septième décennie, toutefois compte tenu du pronostic extrêmement défavorable, les patients jeunes doivent impérativement faire l'objet de protocoles expérimentaux.

Le caractère faiblement prolifératif de ces LNH fait que les principales situations au cours desquelles une unité de soins intensifs peut être amenée à intervenir pour ces patients, sont secondaires aux traitements reçus. Les lymphomes de faible malignité sont, en cas de critères de forte masse tumorale, traités le plus souvent peu intensivement par des protocoles comportant de faibles doses d'anthracyclines. Toutefois, à un moment ou un autre de l'évolution, sont utilisés aussi des analogues des purines. Ce sont principalement la fludarabine (Fludara), la 2-deoxy chloroadénosine (Leustatine), et la pentostatine (Nipent). Ces drogues ont pour principale caractéristique d'être métabolisées à des degrés divers par l'enzyme adénosine-déaminase, fortement exprimée dans les lymphocytes T. Elles entraînent ainsi une lymphopénie, particulièrement marquée pour les lymphocytes CD4⁺. Il existe aussi une myélotoxicité cumulative. Les patients traités par ces drogues, utilisées seules ou en association, présentent un risque infectieux marqué, notamment après plusieurs cures et surtout en traitement de rechute. Le risque d'infection par *Pneumocystis carinii* justifie une prévention systématique par Bactrim^R ou Pentacarinat^R, de même que les infections herpétiques et varicelle zona sont prévenues par la prescription d'acyclovir systématique. Ces drogues peuvent aussi aggraver des cytopénies auto-immunes préexistantes. Les anémies hémolytiques et les thrombopénies en particulier sont très sévères, persistent à l'arrêt des cures, et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Les lymphomes de faible grade sont aussi traités par anticorps monoclonaux. Le premier commercialisé, le rituximab ou MabThera^R est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD20, principalement utilisé dans les lymphomes folliculaires et les lymphomes diffus à grandes cellules B. Lors de la première perfusion, il peut survenir chez les patients présentant une forte masse tumorale et en

particulier fortement hyperleucocytaires (> 50 G/L), un syndrome de relargage de cytokines, en particulier du TNF- α responsable de choc ayant pu entraîner le décès. En fait, une prémédication par des corticoïdes, et la diminution préalable de la masse tumorale par chimiothérapie conventionnelle rendent maintenant ces accidents tout à fait exceptionnels. L'immunodépression induite par le rituximab semble assez faible. Récemment ont été décrits des cas de réactivation virale, en particulier d'hépatite B, de CMV, et un doute existe quand à la survenue de leucoencéphalite progressive multifocale progressive, puisque deux cas ont été rapportés chez des patients ayant fait l'objet d'une autogreffe de cellules souches et d'un traitement par rituximab. Le deuxième anticorps actuellement utilisé est un anti-CD52 ou CAMPATH-1H commercialisé sous l'appellation de MabCampath^R. Le CD52 est un antigène exprimé sur toutes les populations lymphoïdes, les monocytes, et peut-être sur les cellules endothéliales. Les principales indications actuelles sont la leucémie lymphoïde chronique ou le lymphome lymphocytaire réfractaire, et les leucémies prolymphocytaires T. Cet anticorps est le plus souvent mal toléré lors des premières perfusions ce qui oblige à une escalade progressive de doses. Dans ces conditions, les accidents graves sont rares. Par contre, l'immunodépression induite est sévère en raison de la lymphopénie profonde et de la monocytopenie, des complications infectieuses très variées peuvent s'observer.

Les lymphomes de haut grade de malignité

Les lymphomes de haut grade de malignité [17] représentent 30 % des lymphomes de l'adulte. Contrairement aux lymphomes de faible grade, les lymphomes de haut grade de malignité se présentent en général sous une forme rapidement progressive. Les stades localisés sont plus fréquents, l'atteinte médullaire est peu fréquente d'emblée. Les signes généraux sont fréquents et la chimiosensibilité est nettement meilleure que pour les lymphomes de faible grade.

Les principales complications graves au moment du diagnostic sont en général liées à la masse tumorale et à sa localisation (compressions médiastinales, compressions ou infiltrations rénales, syndromes occlusifs, compressions médullaires, etc.). Les localisations hépatiques primitives peuvent se manifester sous la forme d'hépatites fulminantes et le diagnostic n'est parfois fait qu'en *post mortem* ou après transplantation. Les localisations cérébrales primitives méritent une mention particulière. Suivant la localisation, les signes neurologiques vont être variables, mais l'atteinte est en général sévère et rapidement progressive. Le diagnostic neurochirurgical doit être idéalement réalisé par biopsie stéréotaxique. Lors de l'initiation de la première cure de chimiothérapie, les patients présentent souvent déjà des

complications de décubitus. Le risque thromboembolique, déjà naturellement élevé chez les patients atteints d'hémopathies malignes, est encore majoré chez les lymphomes cérébraux primitifs. En outre, ils sont souvent sous fortes doses de corticoïdes institués en milieu neurochirurgical depuis plusieurs semaines. Les doses de chimiothérapies qui vont leur être délivrées sont élevées afin de passer la barrière hémato-encéphalique. Ces patients ont donc une haute probabilité de développer des complications infectieuses graves, ainsi que d'autres complications très variées (état de mal comitial, dénutrition grave, fausses routes, etc.). Dans notre expérience, la moitié des patients décèdent au cours des trois premiers mois suite à ces complications, et peu échappent à un séjour en réanimation.

En raison de la bonne chimiosensibilité des LNH, des syndromes de lyse peuvent s'observer. Ils devront être prévenus par hyperhydratation, diurèse compensée et urate oxydase, voire pour les formes très tumorales, par une corticothérapie préalable de un à deux jours. La surveillance du ionogramme devra s'effectuer au minimum deux fois par jour, afin d'éviter les accidents d'hyperkaliémie.

Le pronostic des lymphomes de haut grade de malignité repose sur une classification simple, l'index pronostique international (IPI). Elle se compose de l'âge (< 60 ans, vs > 60 ans), du stade (I et II vs III et IV), de l'état général mesuré par l'indice d'activité ECOG (0-1 vs > 2), et du taux sérique de LDH (N vs > N). Chaque facteur est compté un. La survie globale à cinq ans est évaluée à 70 % pour les patients ayant entre 0 et 1 facteur défavorable, à 50 % pour deux facteurs, à 43 % pour trois facteurs, et 26 % pour quatre facteurs. En pratique, les patients sont évalués par un IPI stratifié sur l'âge (< 60 ans vs > 60 ans). Il n'y a pas pour le moment de facteur biologique utilisable en routine ayant une valeur pronostique comparable à l'IPI.

Les principales catégories de lymphomes de haut grade de malignité sont les suivantes.

Les lymphomes diffus à grandes cellules B

Ce sont les formes les plus fréquentes et celles pour lesquelles l'IPI s'applique le mieux. L'intensité des traitements est stratifiée selon l'IPI.

Les lymphomes lymphoblastiques

De phénotype T dans plus de 90 % des cas, ils sont en fait proches des leucémies aiguës lymphoblastiques. Ils se caractérisent par des masses tumorales importantes, en particulier médiastinales, ainsi que des localisations neuroméningées. La chimiosensibilité et la corticosensibilité étant importantes, le risque de syndrome de lyse lors de la première cure est notable. Du fait de leur

relative rareté, les critères pronostiques sont mal définis. La survie sans rechute est globalement évaluée à 50 % à cinq ans.

Les lymphomes de Burkitt

Ces lymphomes dans leurs formes européennes et américaines se développent surtout à partir de la région iléo-caecale, des plaques de Peyer, ou des ganglions mésentériques. Un envahissement médullaire supérieur à 25 % fera classer ces patients en leucémie aiguë lymphoblastique de type L3. En raison du temps de doublement très court, les masses tumorales peuvent provoquer des occlusions, perforations, hémorragies digestives. L'atteinte neurologique est le plus souvent peu symptomatique au moment du diagnostic, se limitant à une anesthésie de la houppe du menton. Le traitement est une urgence mais l'extrême chimiosensibilité de ces lymphomes rend la prévention du syndrome de lyse particulièrement nécessaire. Le pronostic des lymphomes de Burkitt repose sur la classification de Murphy divisée en quatre stades prenant en compte le nombre de sites atteints et l'envahissement médullaire ou du système nerveux central. Le pronostic des lymphomes de Burkitt, s'ils sont correctement traités, c'est à dire en utilisant des chimiothérapies intensives avec des drogues passant la barrière hémato-encéphalique, est plutôt favorable. Tous stades confondus, la survie globale est de 75 %, avec près de 100 % de survie pour les formes localisées. Ces patients présentent donc la particularité d'être le plus souvent curables mais aussi de pouvoir présenter des complications graves en particulier en début de traitement. L'effort de réanimation si nécessaire doit donc être particulièrement agressif.

Les lymphomes T et les lymphomes NK

Il s'agit d'un ensemble extrêmement hétérogène dont il n'est pas possible dans cette revue de détailler tous les aspects. On retiendra le pronostic favorable des lymphomes anaplasiques, en particulier cutanés et, a contrario, le pronostic très défavorable des lymphomes T intestinaux survenant sur le terrain d'une maladie coeliaque dont la survie ne dépasse pas six mois, des lymphomes T ou hépato-spléniques survenant chez des sujets jeunes parfois après transplantation et dont l'évolution dépasse rarement quelque mois. Les lymphomes T/NK associés au virus EBV de localisation ORL ont un caractère très destructeur et un pronostic très défavorable, toutefois quelques survies prolongées ont été décrites.

Les lymphomes du transplanté

Un lymphome en règle lié au virus EBV suite à une transplantation peut survenir dans 1 à 5 % des cas. On

distingue des formes précoces, polyclonales ou monoclonales toujours de phénotype B qui peuvent régresser à la diminution de l'immunosuppression et/ou un traitement par monoclonaux de type anti-CD20 (Rituximab^R), et des formes tardives, pouvant être de phénotype T, et répondant plutôt mal au traitement. Ces patients fragiles tolèrent mal les chimiothérapies, notamment les périodes d'aplasie.

Les lymphomes de haut grade de malignité du fait de leur chimiosensibilité ont été des candidats à des essais thérapeutiques comportant des escalades de doses. Par ailleurs, plusieurs protocoles ont démontré qu'une intensification thérapeutique par autogreffe de moelle tout d'abord, puis de cellules souches améliorerait les résultats de survie à long terme des lymphomes de haut grade de malignité qui présentent au moins deux critères de gravité à l'IPi ainsi que chez les patients en première rechute. On est ainsi passé en une vingtaine d'années de cures réalisables en hôpital de jour type COP puis CHOP, à des protocoles fortement aplasians comportant en particulier de fortes doses d'anthracyclines tels que l'ACVBP, le VIM2-araC. Malgré l'addition de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF, GM-CSF), ces aplasies répétées se soldent par des complications infectieuses sévères avec l'émergence par exemple de pneumocystoses auparavant exceptionnelles. Il semble toutefois que nous soyons actuellement au bout de cette évolution. Les patients âgés ne peuvent par ailleurs faire l'objet de protocoles intensifs. L'irruption des anticorps monoclonaux modifie sensiblement la donne. L'addition d'anti-CD20 (Rituximab^R) au protocole CHOP a démontré chez les patients de plus de 60 ans [13] atteints de lymphomes à grandes cellules B un gain de survie sans maladie de 20 %.¹

RÉFÉRENCES

- 1 Appelbaum FR, Rowe JM, Radich J, Dick JE. Acute myeloid leukemia. *Hematology* 2001 : 62-86.
- 2 de Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998 ; 92 : 2712-8.
- 3 Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KVI. Infections in the neutropenic patient. New view of an old problem. *Hematology* 2001 : 113-39.
- 4 Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999 ; 94 : 1192-200.
- 5 Fenaux P, Bourhis JH, Ribrag V. Burkitt's acute lymphocytic

¹ Les références "Hematology" représentent les mises au point accessibles gratuitement en ligne sur le site de l'American Society of Hematology.

- leukemia (L3ALL) in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001 ; 15 : 37-50.
- 6 Hiddemann W, Kern W, Schoch C. Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3569-76.
 - 7 Laport GF, Larson RA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol* 1997 ; 24 : 70-82.
 - 8 Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Medical progress: acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1051-62.
 - 9 Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000 ; 39 : 1-18.
 - 10 Pui CH. Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyperuricemia: the United States experience. *Semin Hematol* 2001 ; 3 (Suppl 10) : 13-21.
 - 11 Pui CH, Evans WE. Drug Therapy: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 605-15.
 - 12 Cheson BD. New Therapeutic strategies for the treatment of indolent non-Hodgkin lymphomas. *Hematology* 1999 : 291-8.
 - 13 Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-Cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 235-42.
 - 14 Connors JM, Noordijk EM, Horning SJ. Hodgkin's Lymphoma: Basing the treatment on the evidence. *Hematology* 2001 : 178-93.
 - 15 Diehl V, Mauch Pn, Connors JM. Hodgkin's Lymphoma. *Hematology* 1999 : 270-89.
 - 16 Lee Harris N, Stein H, Coupland SE, Hummel M, Dalla Favera R, Pasqualucci L, et al. New approaches to lymphoma diagnosis. *Hematology* 2001 : 194-220.
 - 17 Horning SJ, Shipp MA, Lee Harris N. A lymphoma medley: targeted therapy, dose intensification, and differential diagnosis. *Hematology* 1999 : 194-220.