

MALADIE DE HODGKIN CHEZ L'ENFANT et L'ADOLESCENT

Dr Christophe BERGERON

Centre Léon Bérard

Lyon



DESC Hémato 2006

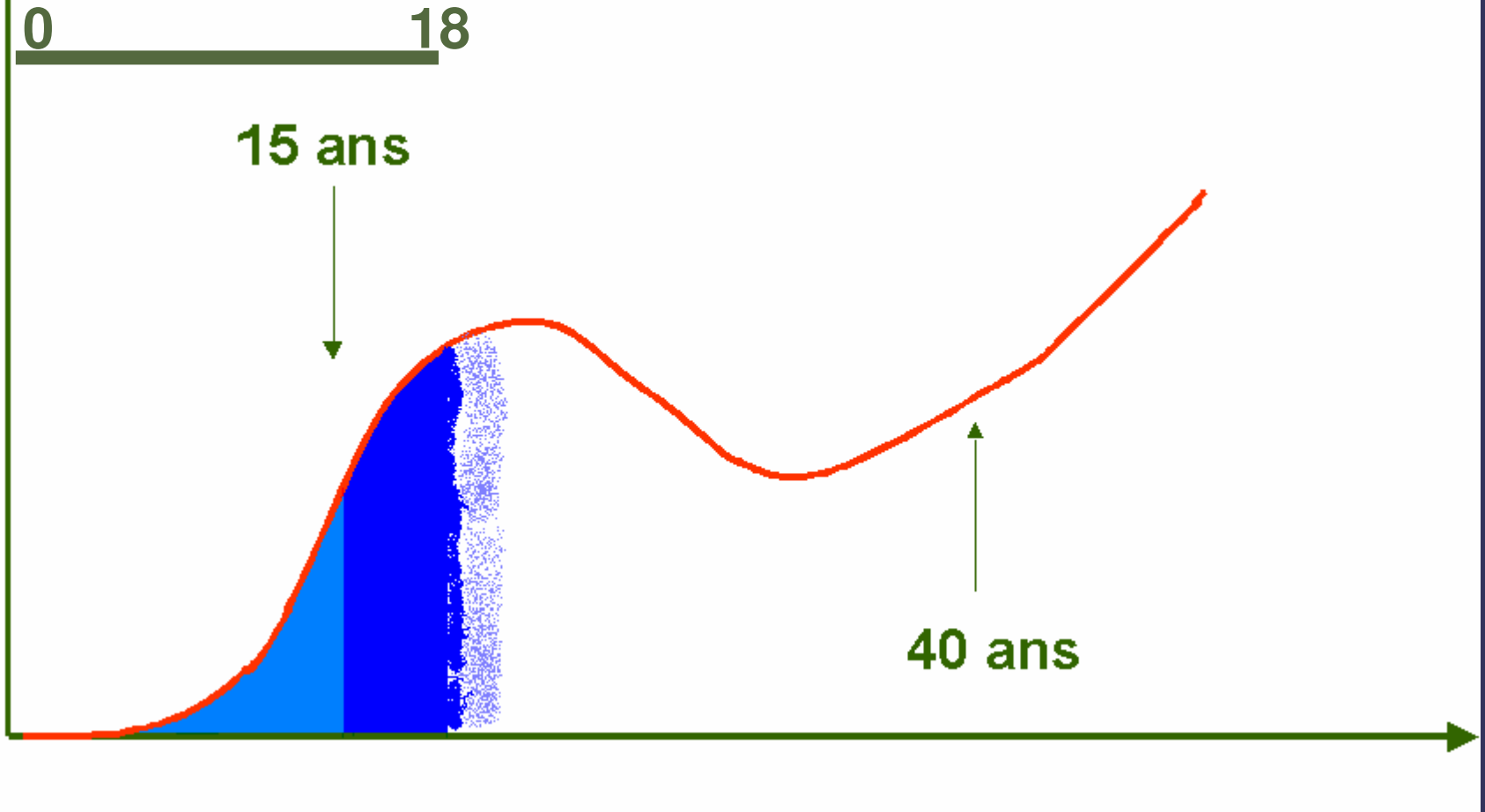


Plan

- Spécificités épidémiologiques
- Spécificités diagnostiques
- Spécificités thérapeutiques
- Spécificités pronostiques
- Spécificités du long termes

Plan

- Spécificités épidémiologiques
- Spécificités diagnostiques
- Spécificités thérapeutiques
- Spécificités pronostiques
- Spécificités du long termes



Incidence

Incidence :

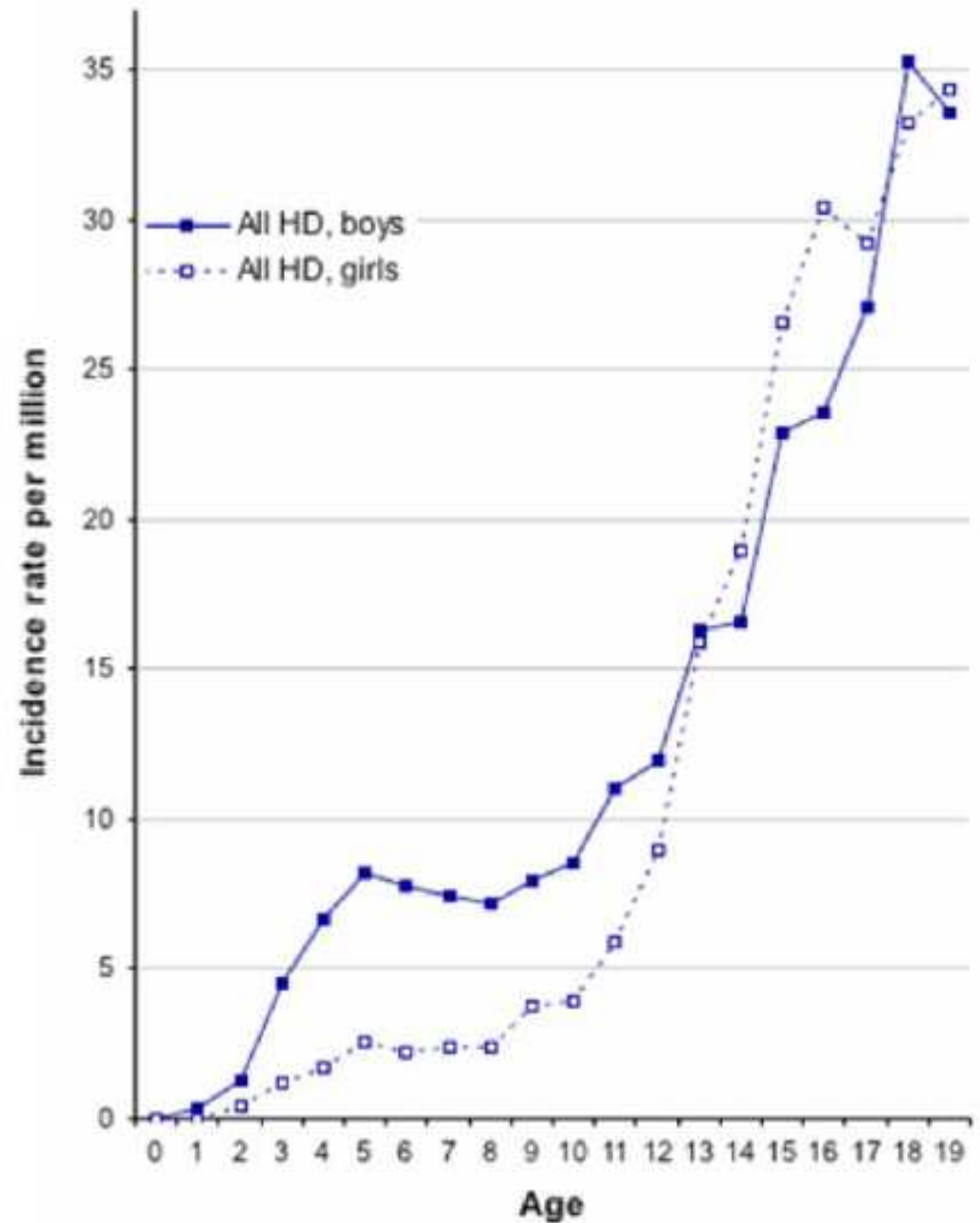
5 / 1 10⁶ (1-14 ans)
29 / 1 10⁶ (15-19 ans)

5% des cancers de l'enfant

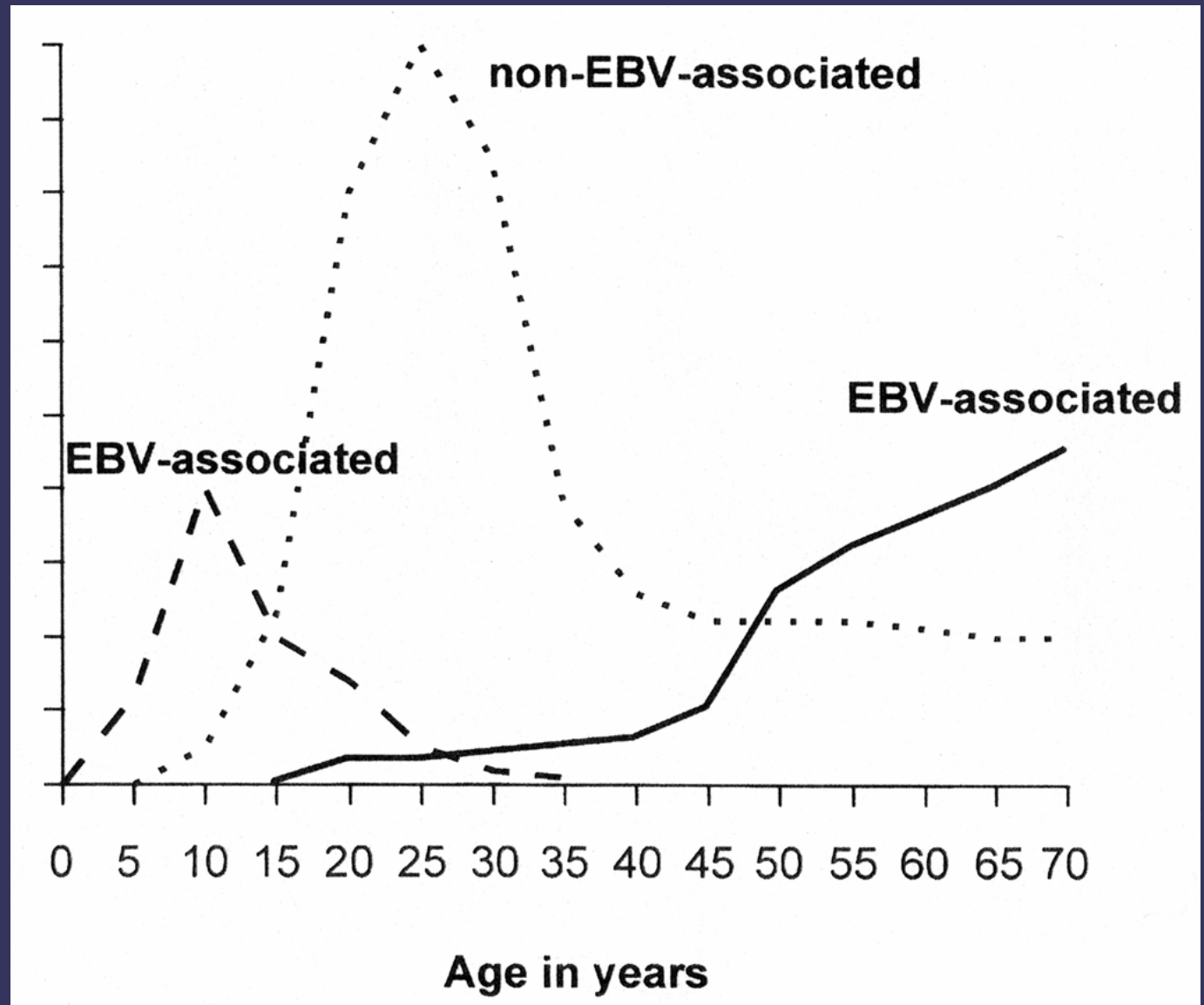
80 nouveaux cas / an

J. Clavel, EJC, 2006

a- Incidence rates by gender



EBV et MDH



Plan

- Spécificités épidémiologiques
- Spécificités diagnostiques
- Spécificités thérapeutiques
- Spécificités pronostiques
- Spécificités du long termes

Spécificités diagnostiques

- Stades (Ann Arbor)
 - 15 % de stade I
 - 50 % de stade II
 - 15% de stade III
 - 20% de stade IV



- Signes B
 - Absent = 70%
- VS
 - < 50 = 70%
- Hb
 - $> 11\text{g/l}$ = 70%

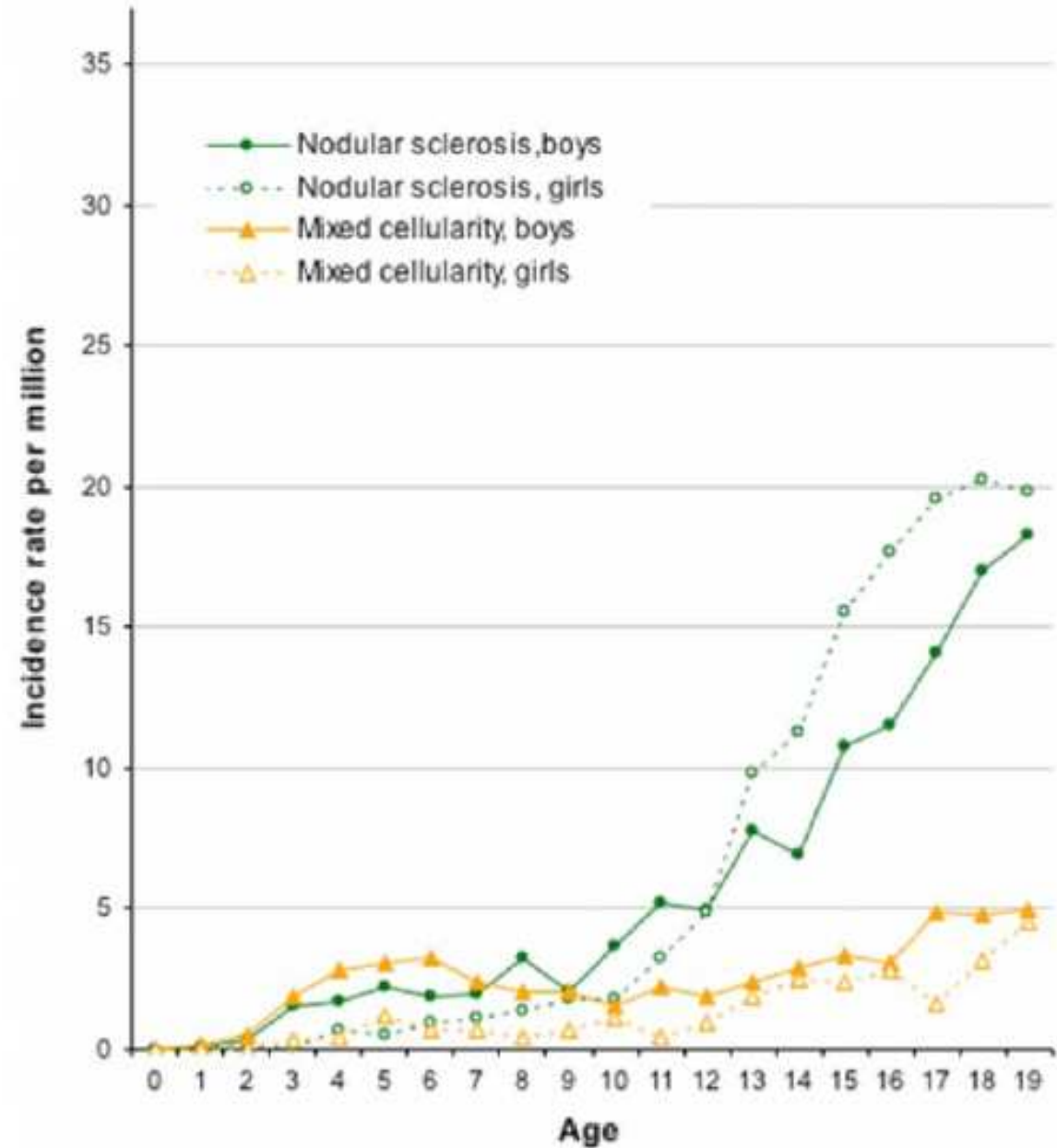
- Stades (Ann Arbor)
 - 21 % de stade I
 - 43 % de stade II
 - 23 % de stade III
 - 13 % de stade IV



- Signes B
 - Absent = 80%
- VS
 - < 50 = ?
- Hb
 - $> 11\text{g/l}$ = ?

Histologie

b- Incidence rates by gender and histology



J. Clavel, EJC, 2006

Plan

- Spécificités épidémiologiques
- Spécificités diagnostiques
- Spécificités thérapeutiques
- Spécificités pronostiques
- Spécificités du long termes

Radiothérapie : 40 Gy

1964 : MOPP + 40 Gy

Devita

1973 : ABVD + 40 Gy

Bonadonna



Radiothérapie : 40 Gy

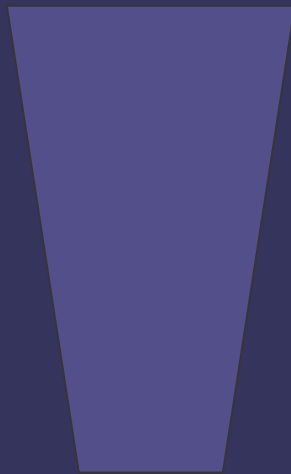
1964 : MOPP + 40 Gy

1973 : ABVD + 40 Gy

1975

Adulte

H5
H6
H7
H8
H9



Pédiatrie

MDH 75
MDH 82
MDH 90



MDH 75 (mono centrique IGR)

n = 60

- Abandon de l'évaluation par laparotomie
- Désescalade de la chimiothérapie :
 - 6 MOPP ---> 4 MOPP
- Désescalade de la radiothérapie
 - 40 Gy « Involved field »

• **Survie sans maladie : 86%**

• **Survie globale : 93%**

(O. Oberlin, et al, Eur Paediatr Haematol Oncol 2:65, 1985)

MDH 82 de la SFOP (1982)

n = 238

- Diminution de chimio : MOPP / ABVD
- Diminution de la radioth : 20 Gy si réponse >70%
 - Survie sans maladie : 86 %
 - Survie globale : 92 %

(O. Oberlin et al J Clin Oncol, 10:1602, 1992).

MDH 90 (SFOP)

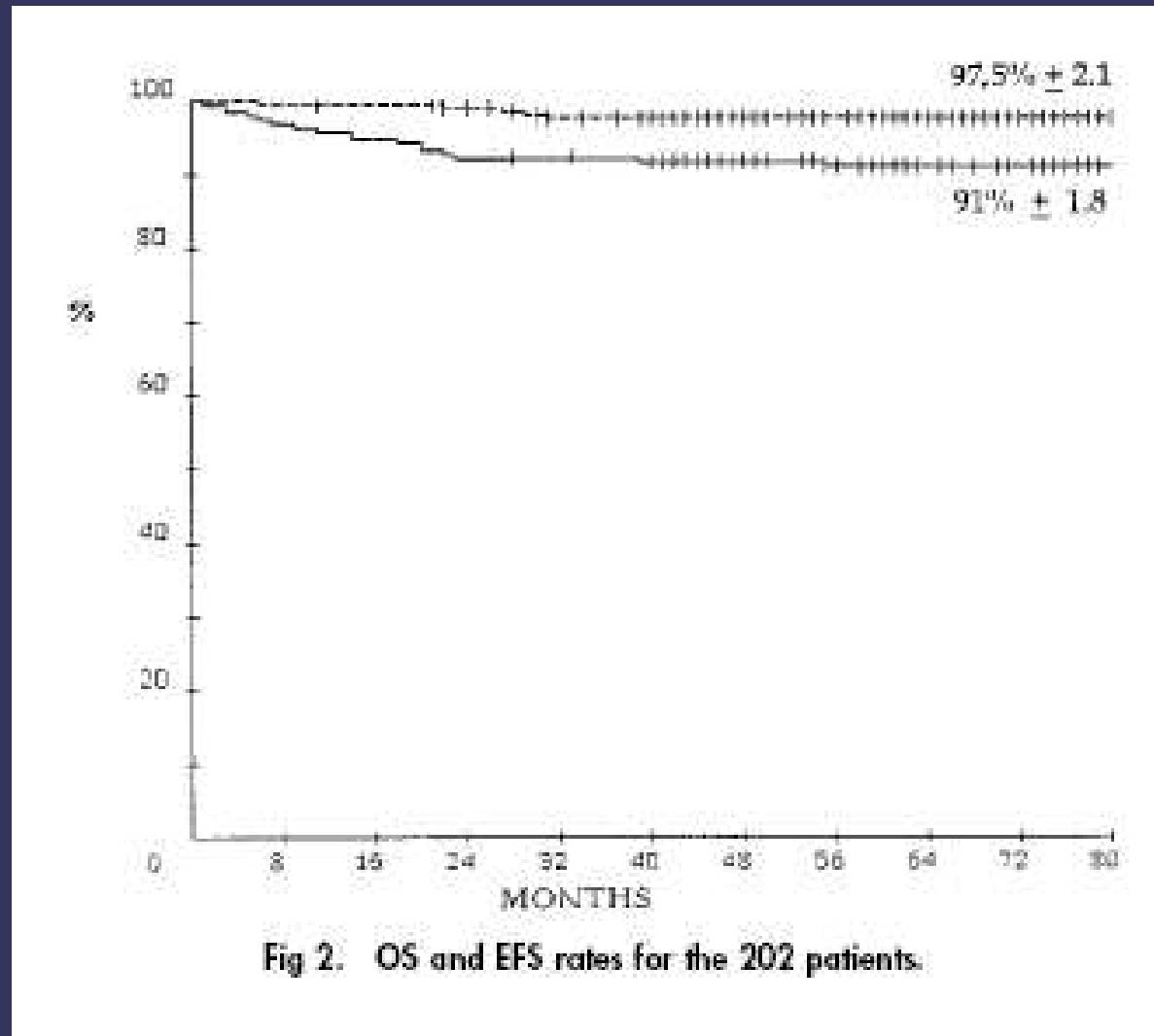
n = 202 (stade I, II)

- Désescalade de chimiothérapie :
 - VBVP pour les stades I et II A ou B

- **Survie sans récurrence** : **91 % ± 1.8**
- **Survie globale** : **97.5 % ± 2.1**

(J. Landman-Parker et al J Clin Oncol, 18:1500, 2000).

MDH 90 (SFOP)



Landman Parker j, et al , JCO 2000

MDH 90 de la SFOP

n = 202 (stade I, II)

4 VBVP	+ 20 Gy	IF	85%
4 VBVP + OPPA	+ 20 Gy	IF	6%
4 VBVP + OPPA	+ 40 Gy	IF	7%

(J. Landman-Parker et al J Clin Oncol, 18:1500, 2000).

MDH 90 de la SFOP

Facteurs pronostiques

En analyse multivariée, les facteurs péjoratifs :

- Scléronodulaires
- Hb < 10,5g/l
- Signes biologiques (VS > 40)

MDH 90 de la SFOP

n = 101 (stade III)

Chimiothérapie : 2 MOPP et 2 ABVP

Désescalade de radiothérapie : 20 Gy IF

Survie sans récurrence : 89.4 %

Survie globale : 97.6 %

**90 % des enfants et
adolescents peuvent
ne recevoir que 20 Gy**

DAL HD 90

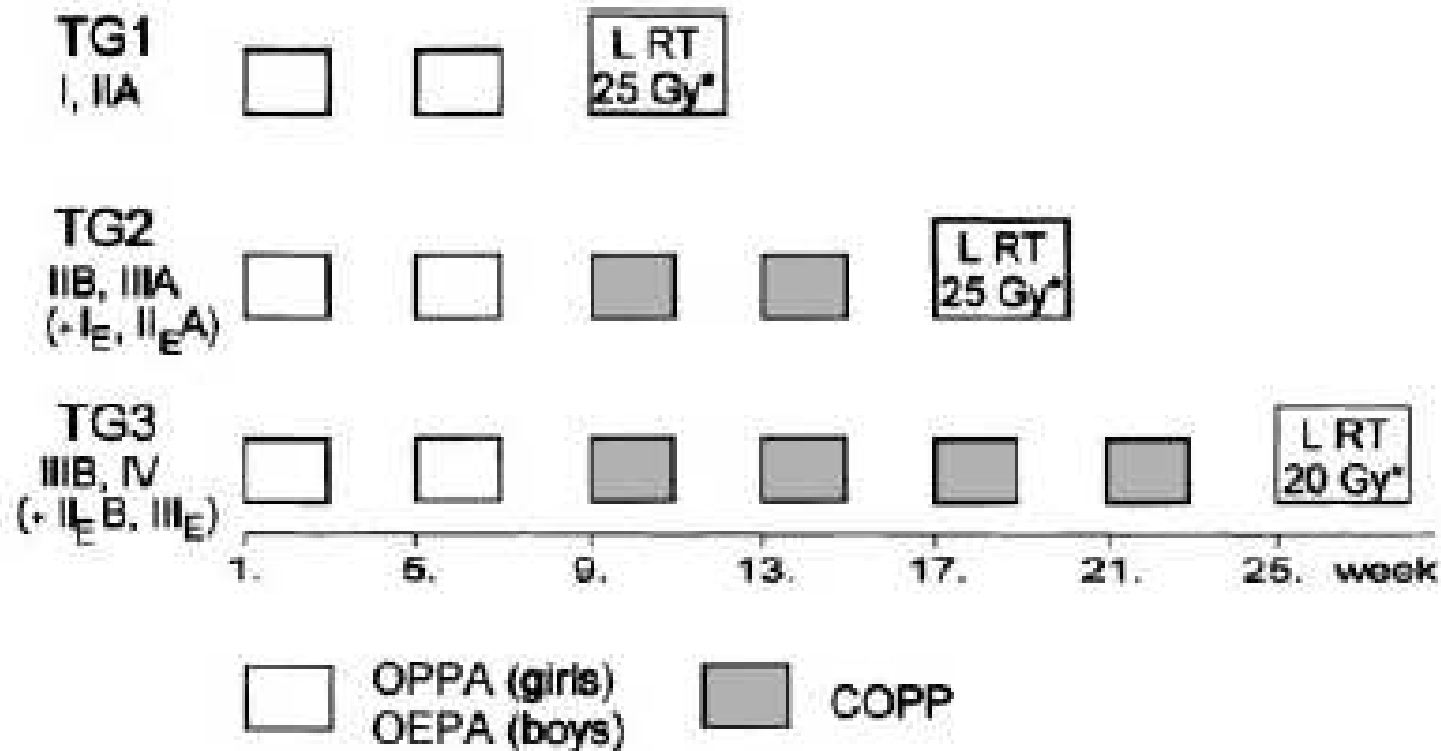


Fig 1. Therapy scheme of study DAL-HD-90. LRT, local radiotherapy to the initially involved sites. *Increase of up to 30 to 35 Gy to sites with residual lymphoma after chemotherapy.

DAL HD 90

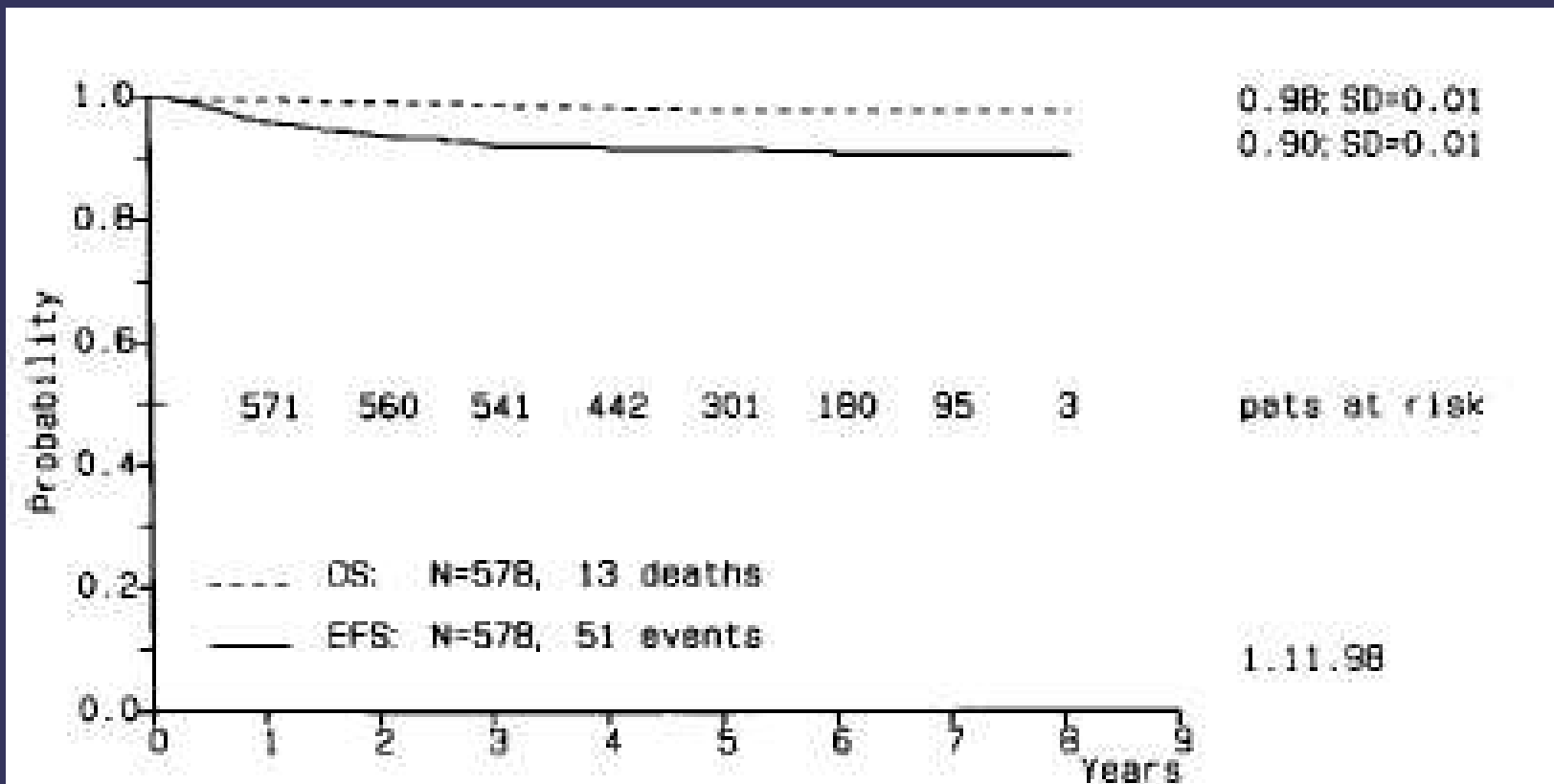


Fig 2. Kaplan-Meier probabilities of OS and EFS for the total patient group.

CCG 4942 : Randomisation faible dose / sans radiothérapie.



Clinical-Group-Specific Chemotherapy

Group 1: COPP/ABV x 4 courses

Group 2: COPP/ABV x 6 courses

Group 3: Cycle A/Cycle B/Cycle C x 2 courses

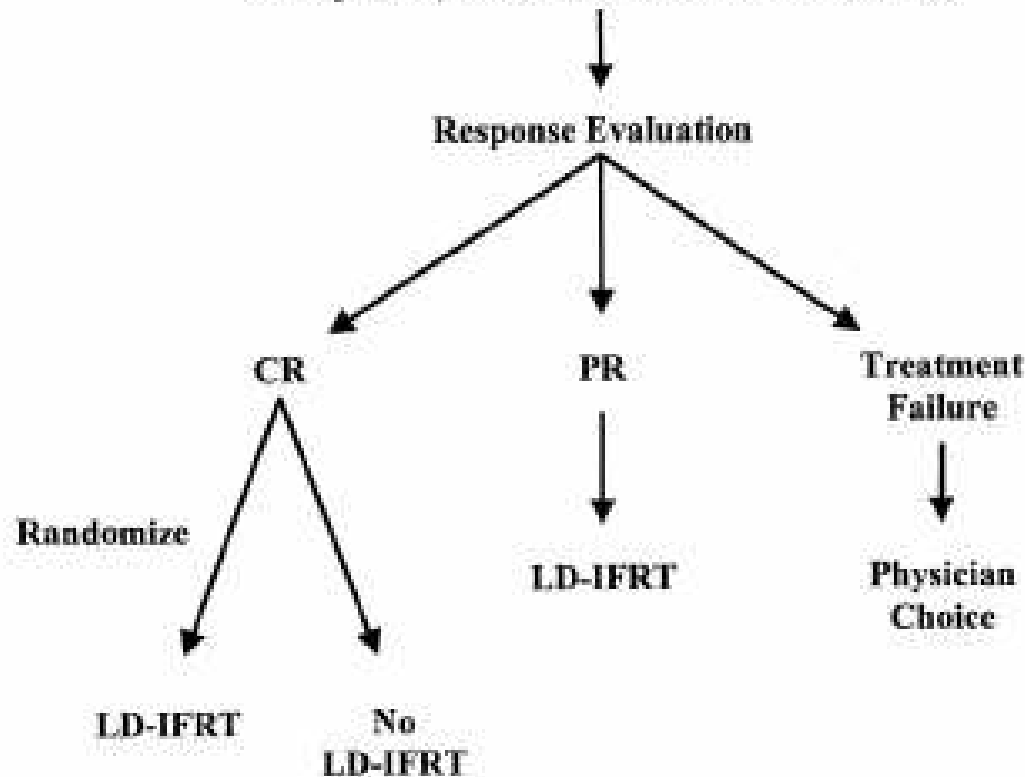


Fig 1. Study schema. CR, complete response; PR, partial response.

N : 834

Rando : 501

**LD : 21 Gy
12 fractions
1,75 Gy**

Nachman, JCO 2002

CCG 4942 : faible dose / sans Rt

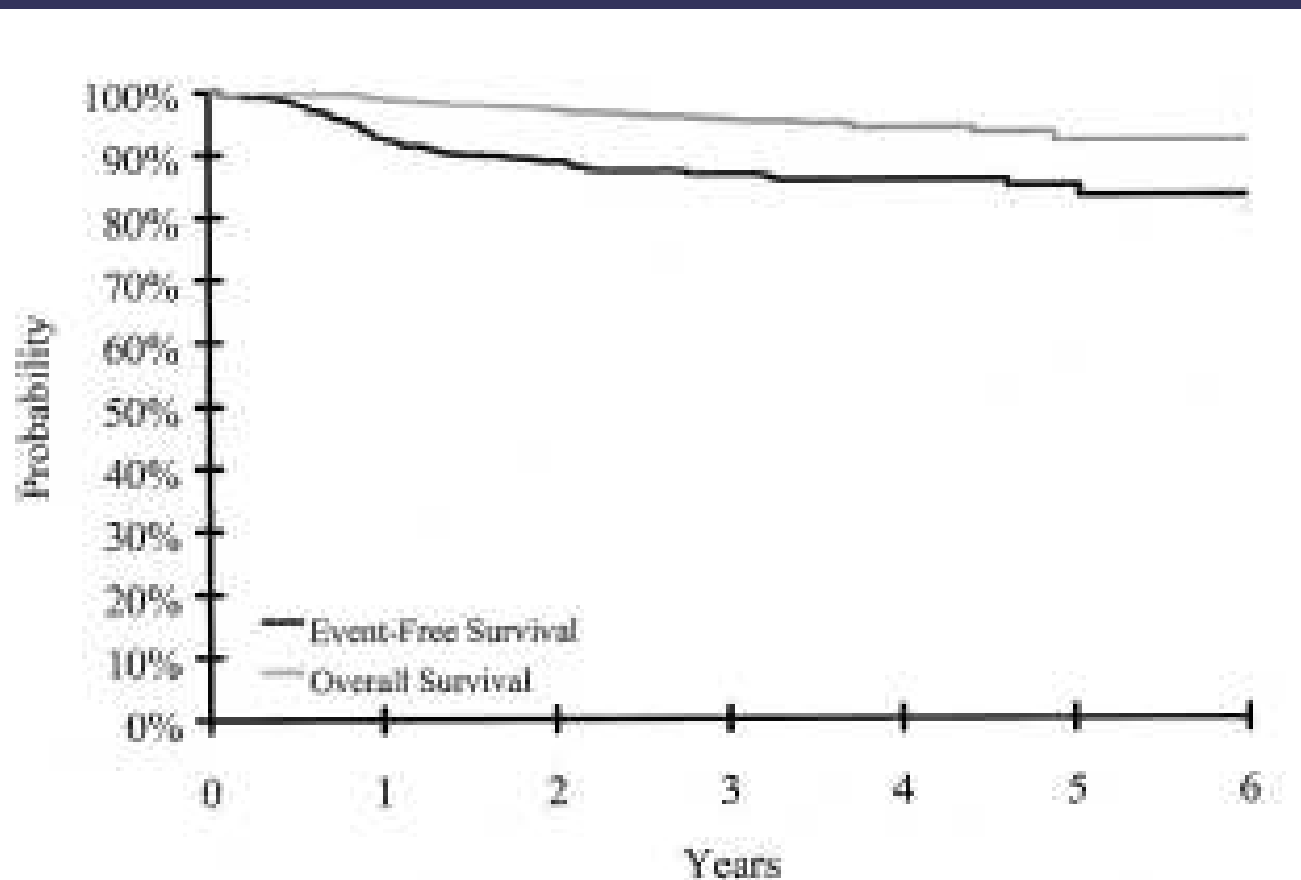
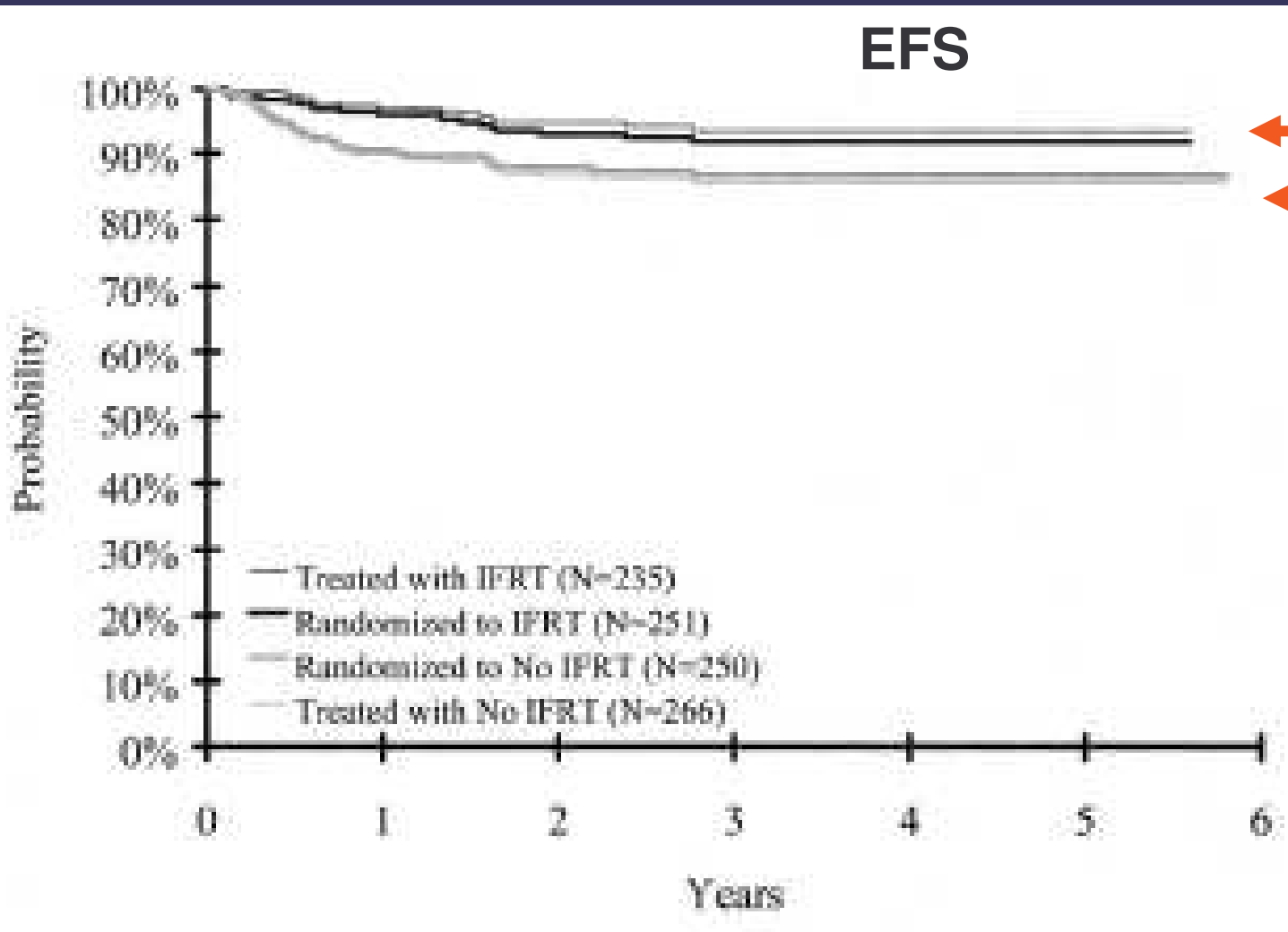


Fig 2. Event-free survival (EFS) and overall survival (OS) from the time of study entry for all patients. Three-year EFS is 87% \pm 1.2%, and 3-year OS is 95% \pm 0.78%.

Nachman, JCO 2002

CCG 4942 : faible dose / sans Rt



← IFRT

← no IFRT

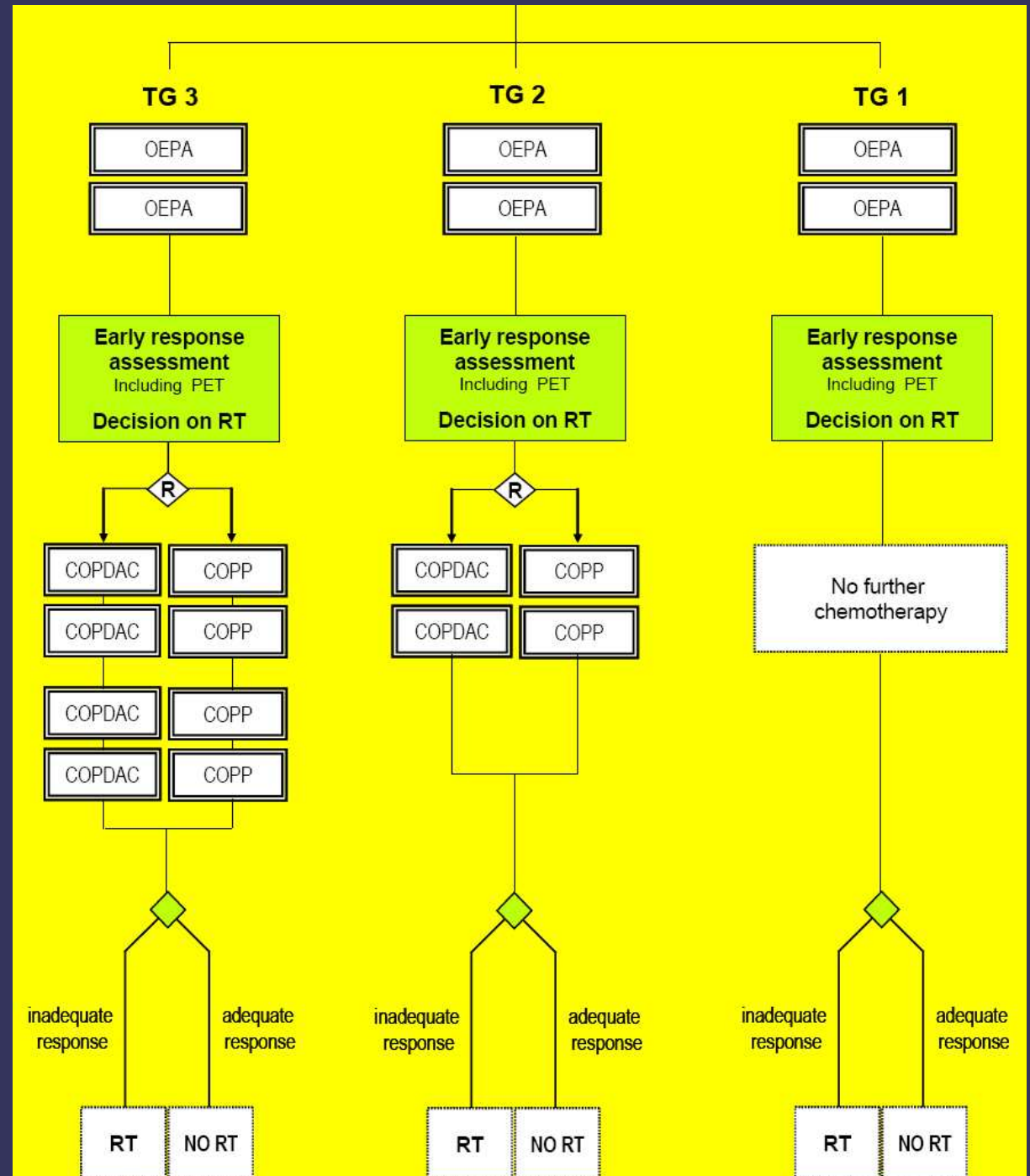
Nachman, JCO 2002

Quel traitement aujourd'hui pour les enfants et les adolescents

TG 1 : I , IIA

TG 2 : IE, IIEA, III A

TG 3 : IIEB, IIIEA, IIIB, IV



Deux questions

- Pas de RT si réponse adéquate après deux cures :
 - CR et CR u (PET, IRM et CT)
- Procarbazine / Dacarbazine :
 - Infertilité : 28.9% après 2 OPPA,
43.8% après 2 OPPA et 2 COPP
62.5% après 2 OPPA et 4 COPP

(Brämswig et al., 1990).

Plan

- Spécificités épidémiologiques
- Spécificités diagnostiques
- Spécificités thérapeutiques
- Spécificités pronostiques
- Spécificités du long termes

Survie f(période de traitement)

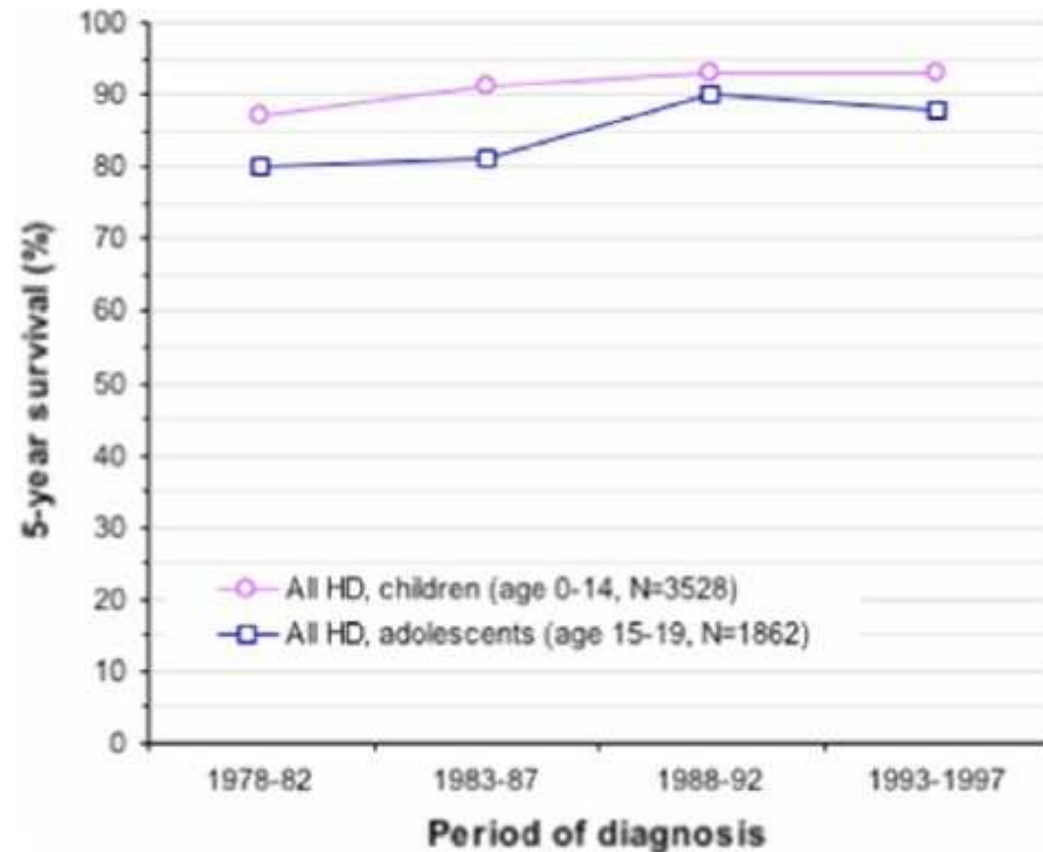


Fig. 5 – Temporal trends in 5-year survival of children and adolescents with Hodgkin's disease (HD) in Europe, 1978–1997. *n*, number of cases included in the analyses. Source: ACCIS.

Facteurs pronostiques

15 – 44 ans

EBV

0 – 15 ans

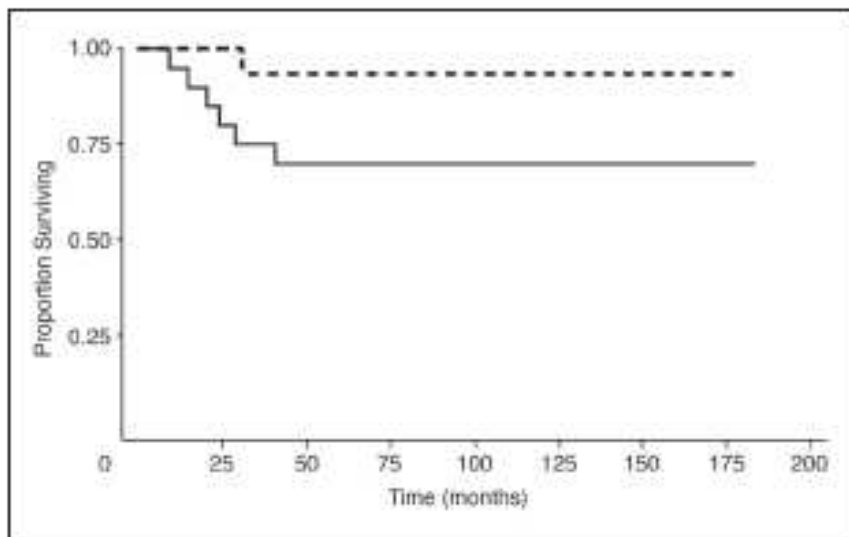


Fig 1. Overall and disease-specific (all deaths were a result of Hodgkin's lymphoma [HL]) survival of Epstein-Barr virus (EBV) -positive (---) and EBV-negative (—) HL patients under 15 years of age (Greater Bay Area, California, 1988 to 1997).

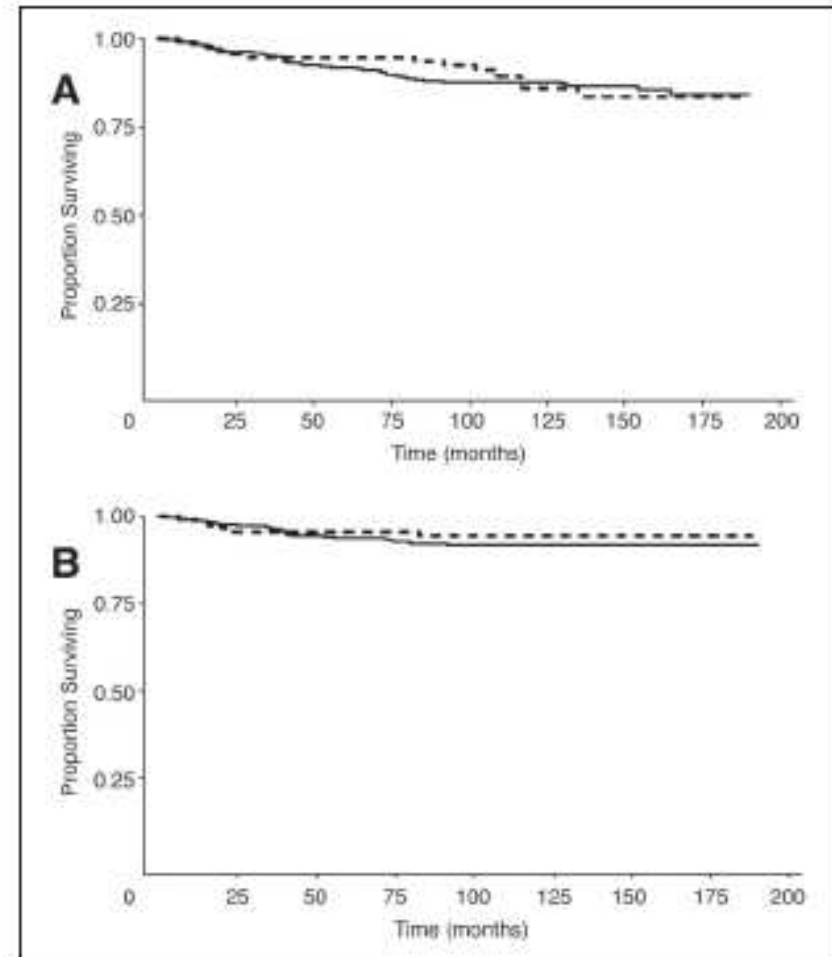


Fig 2. (A) Overall and (B) disease-specific survival of Epstein-Barr virus (EBV) -positive (---) and EBV-negative (—) young adult (15 to 44 years old) Hodgkin's lymphoma patients (Greater Bay Area, California, 1988 to 1997).

Survie f(âge et histo)

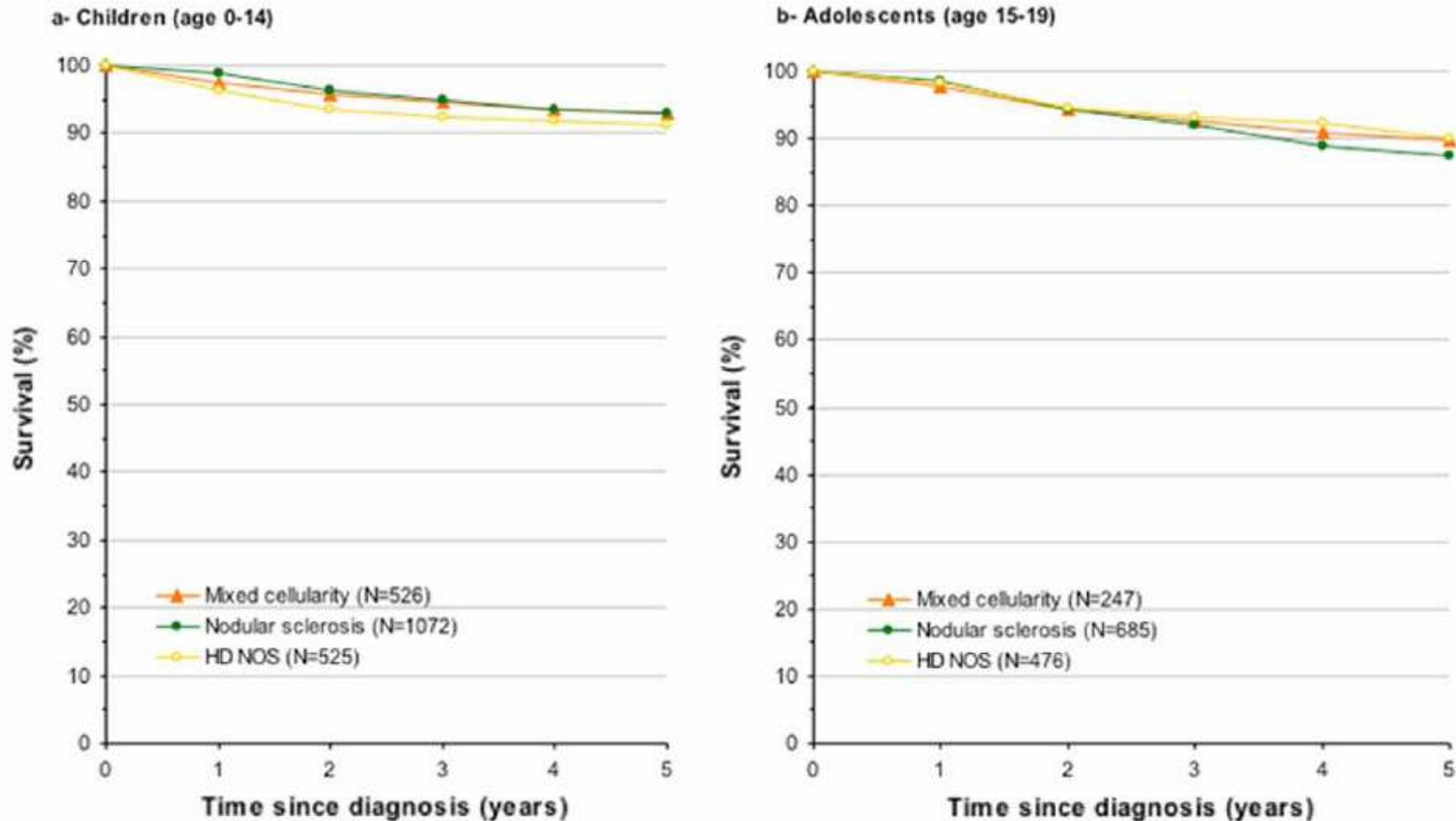


Fig. 4 – Survival curves by histological subtype of Hodgkin's disease, (a) in children and (b) in adolescents, Europe, 1988–1997. n, number of cases included in the analyses. Source: ACCIS.

Expérience du GOG

N = 328 patients entre 2 et 20 ans

Table 2. Factors Prognostic for Inferior Disease-Free Survival by Multivariate Analysis

Factor	Log Hazard Ratio	P	Relative Risk
1 Male sex	0.69 ± 0.31	.03	1.99
1 Stage (IIB, IIIB, IV)	0.69 ± 0.34	.04	2.00
1 Bulky mediastinal disease	0.70 ± 0.30	.02	2.01
1 WBC ($> 13.5 \times 10^3/\text{mm}^3$)	0.65 ± 0.31	.04	1.92
1 Hemoglobin ($< 11.0 \text{ g/dL}$)	0.73 ± 0.32	.02	2.08

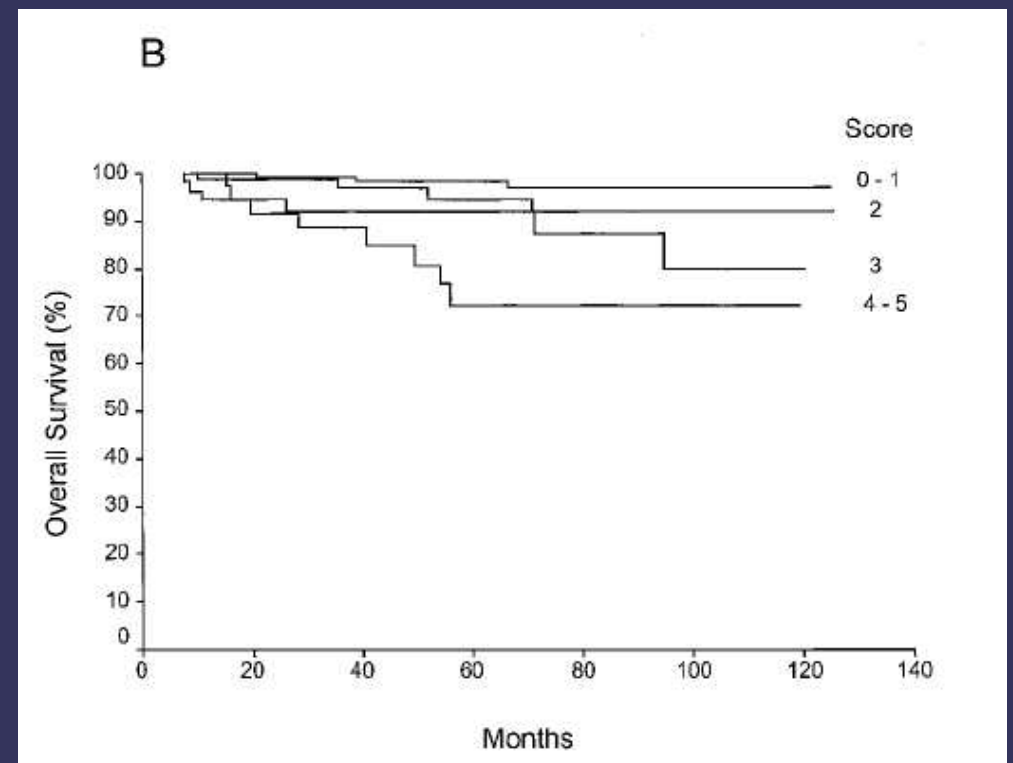
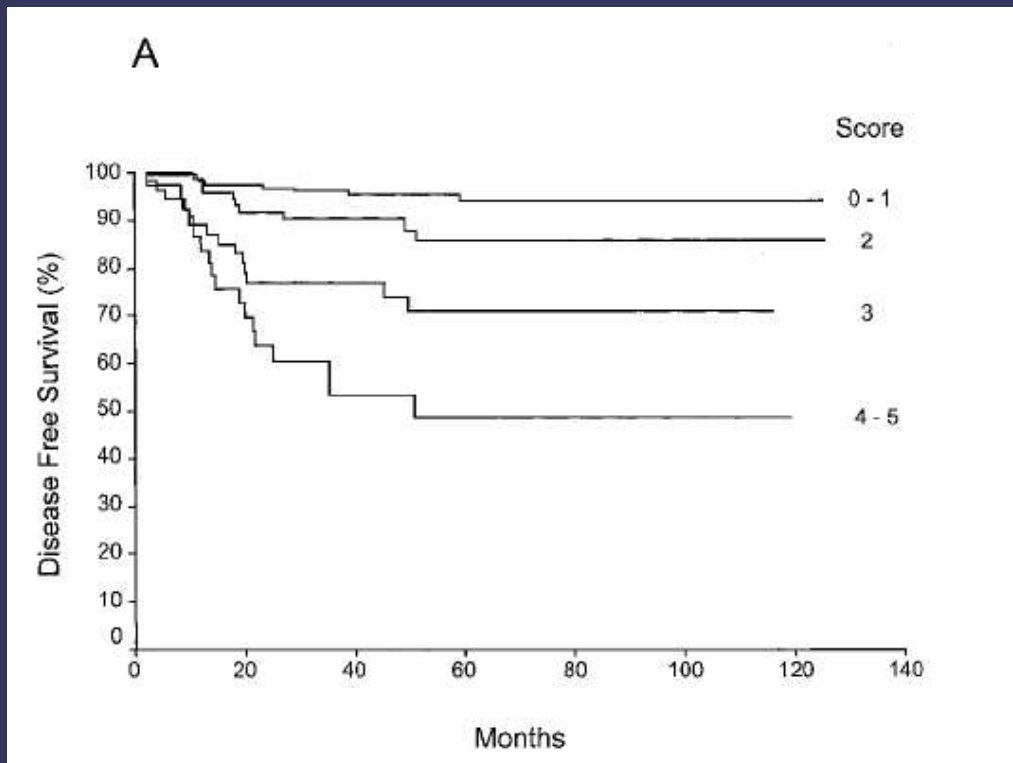
Score : 0, 1, 2, 3, 4 ou 5

Smith RS, JCO, 2003

Experience du COG

DFS

OS



Smith RS, JCO, 2003

DAL HD 90

« Age » est il un critère pronostique ?

Table 4. Event-Free and Overall Survival With SEs at 5 Years in Various Subgroups of Patients

	No. of Patients	No. of Events	EFS	SE	Deaths	OS	SE
Age (years)							
< 10	155	13	0.92	0.02	4	0.97	0.01
10 to < 15	279	24	0.91	0.02	5	0.98	0.01
15 to < 18	136	12	0.92	0.02	4	0.97	0.01



Adolescents / Jeunes adultes

Table 3. Outcomes By Stage Group

Outcome	Adolescents (%)	Adults (%)	P
Progression-free survival			
All stages, years			
5	83	82	.67
10	77	80	
15	77	78	
20	77	78	
Limited stage, years			
5	95	92	.73
10	89	89	
Advanced stage, years			
5	76	76	
10	71	75	
Overall survival			
All stages, years			
5	94	95	.42
10	91	89	
15	90	85	
20	85	81	
Limited stage, years			
5	99	99	.38
10	96	96	
Advanced stage, years			
5	92	93	
10	88	86	

Foltz LM, JCO 2006

Adolescents / Jeunes adultes

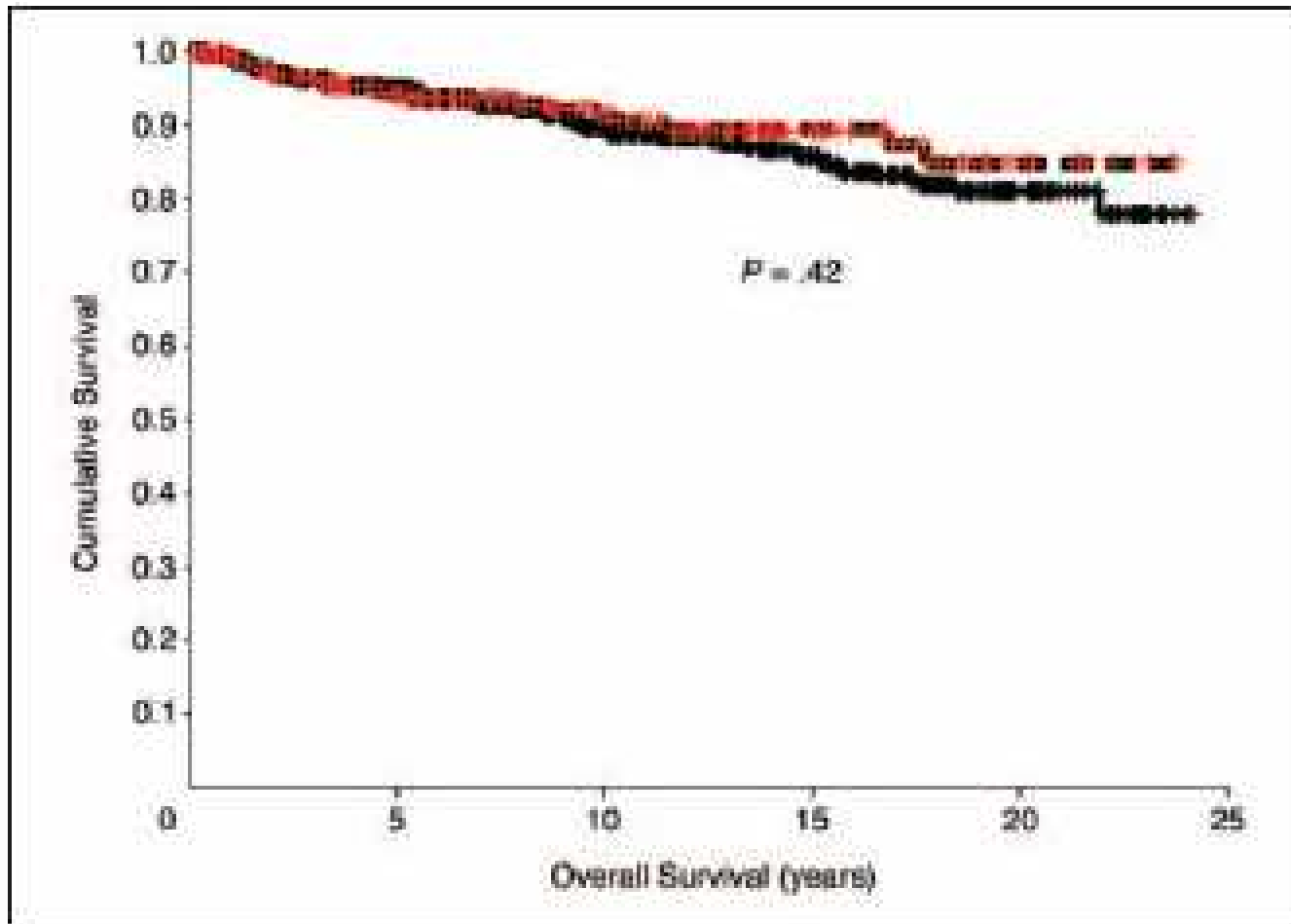


Fig 2. Overall survival in adolescents and young adults with Hodgkin's lymphoma. Adolescent in red; adult in black.

Foltz LM, JCO 2006

Adolescents / Jeunes adultes

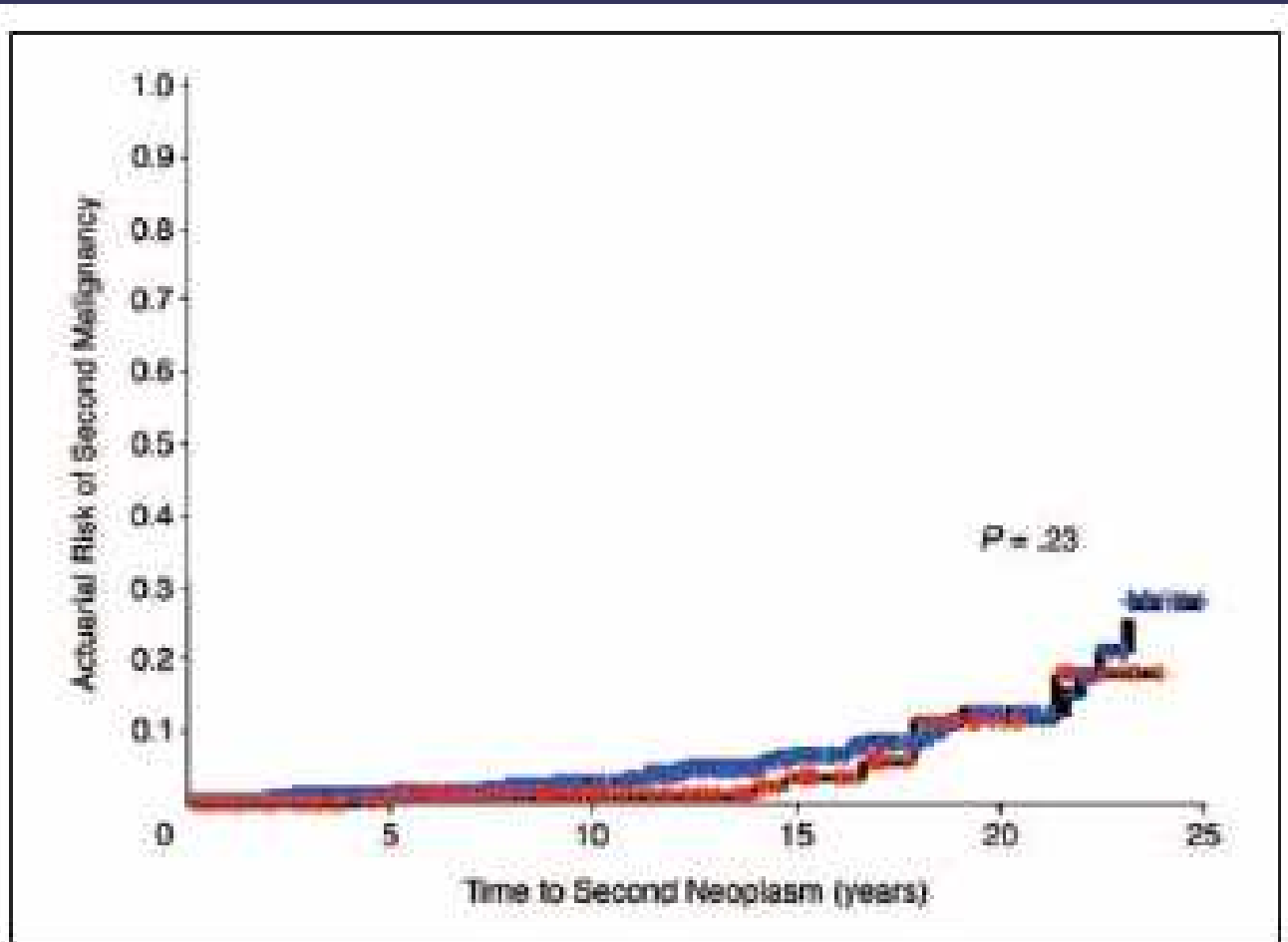


Fig 7. Actuarial risk of second malignancies in adolescents and young adults with Hodgkin's lymphoma. Adolescent in red; adult in blue.

Foltz LM, JCO 2006

Plan

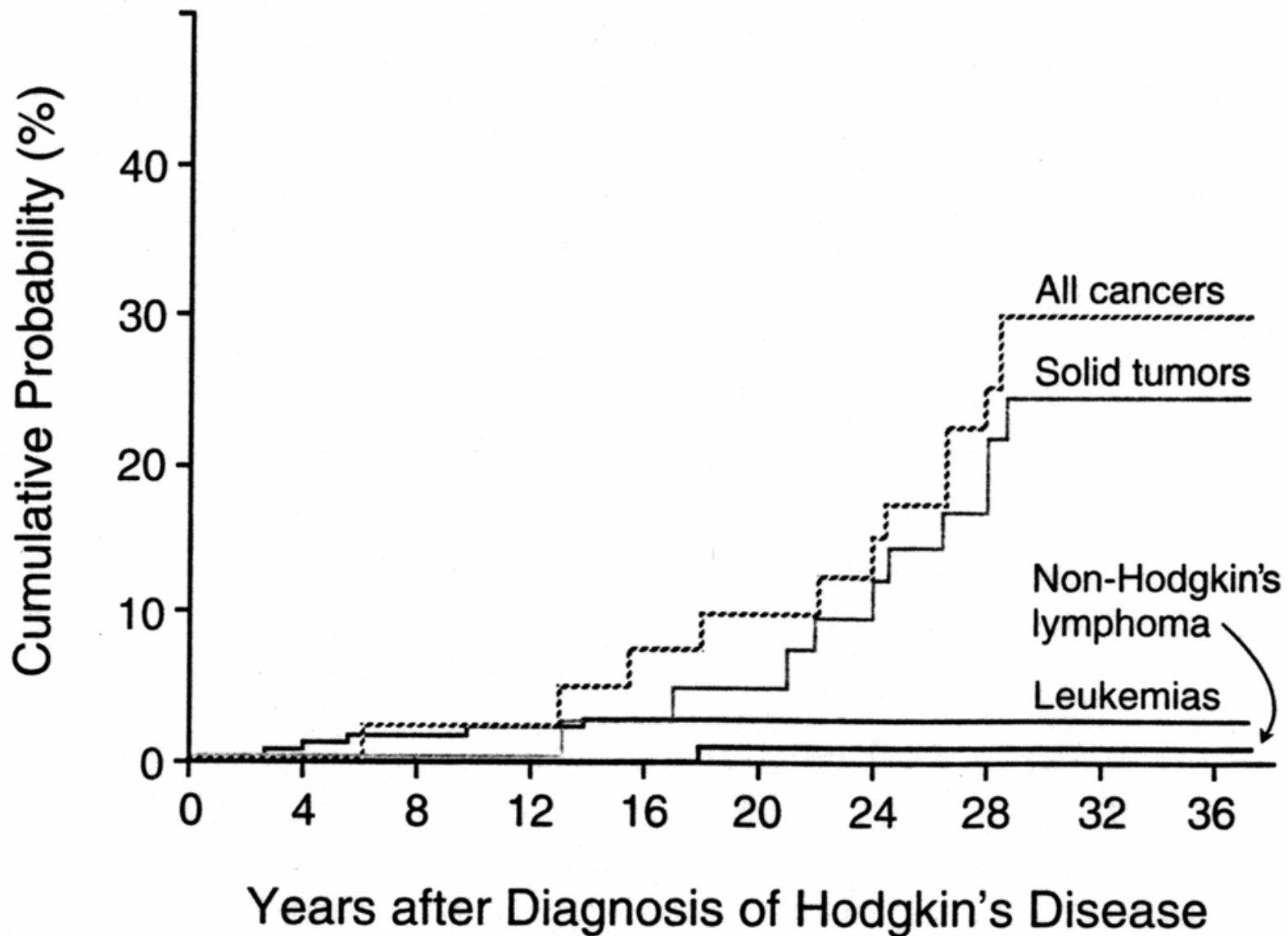
- Spécificités épidémiologiques
- Spécificités diagnostiques
- Spécificités thérapeutiques
- Spécificités pronostiques
- Spécificités du long terme

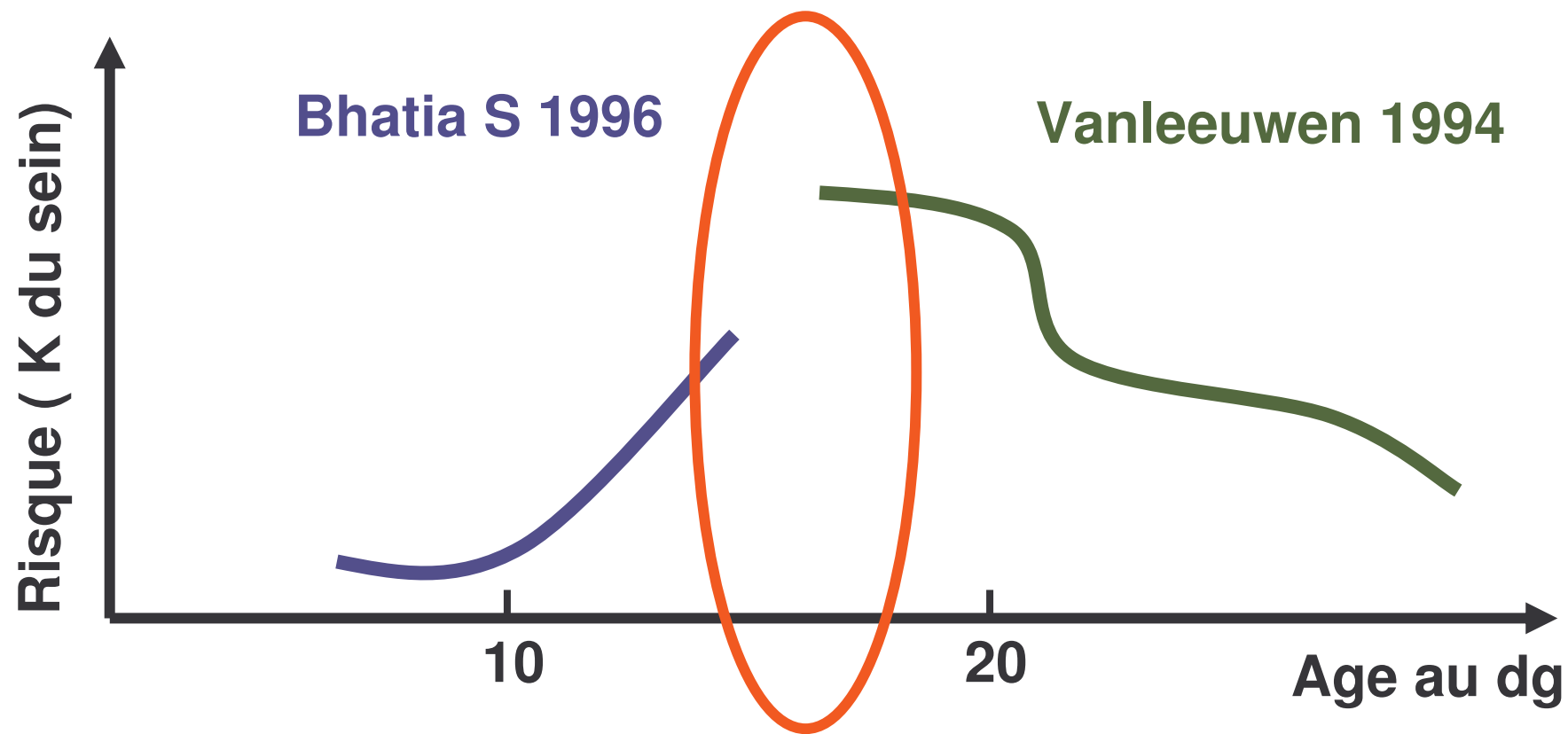
Causes of death among 2498 patients treated for Hodgkin's disease.

	No.	%
Hodgkin's disease	333	44
Other cancers	160	21
Cardiovascular	117	16
Pulmonary	50	7
Infection	31	4
Accidental	14	2
Hematologic	9	1
Gastrointestinal	4	1
Other, multiple	14	2
Unknown	22	3
Total	754	

56%

Deuxième cancer





Si 20 Gy : RR = 5.9

Si 40 Gy : RR = 23.7





À Lionel