

Lymphome Hodgkinien

- Approche épidémiologique
- Prise en charge thérapeutique

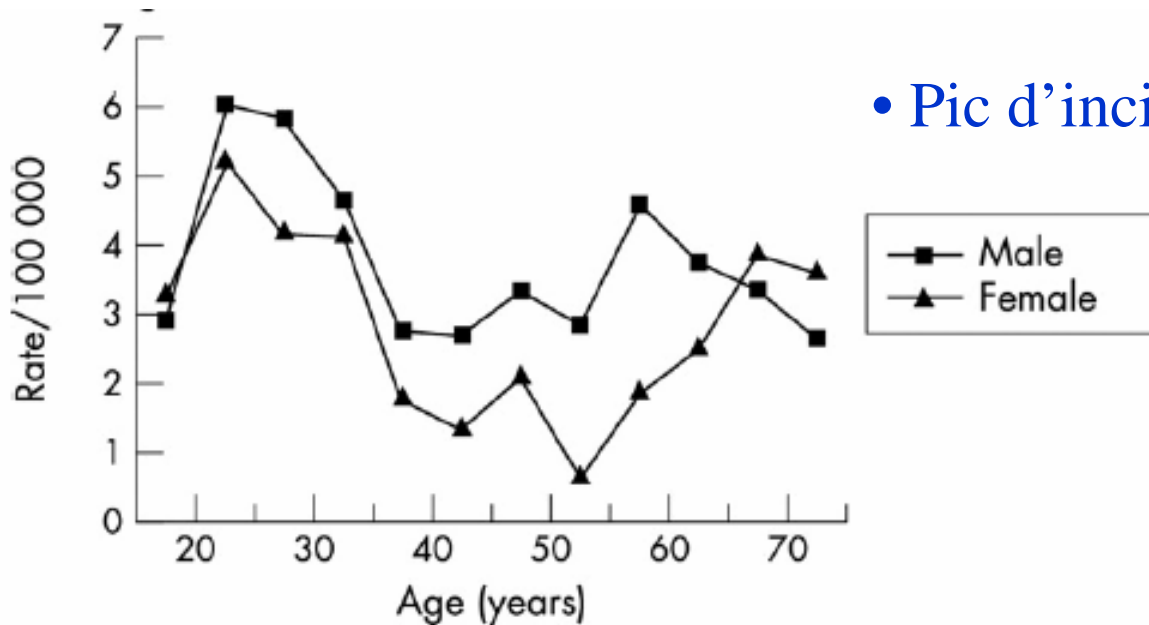
Caroline Besson

Service d'hématologie, Hôpital Bicêtre

Lymphome Hodgkinien et Virus Epstein Barr

Généralités et approche d'épidémiologie génétique

Lymphome Hodgkinien (LH)



- Pic d'incidence chez l'adulte jeune
(*Morris et al. 2002*)

- **Facteurs génétiques :**

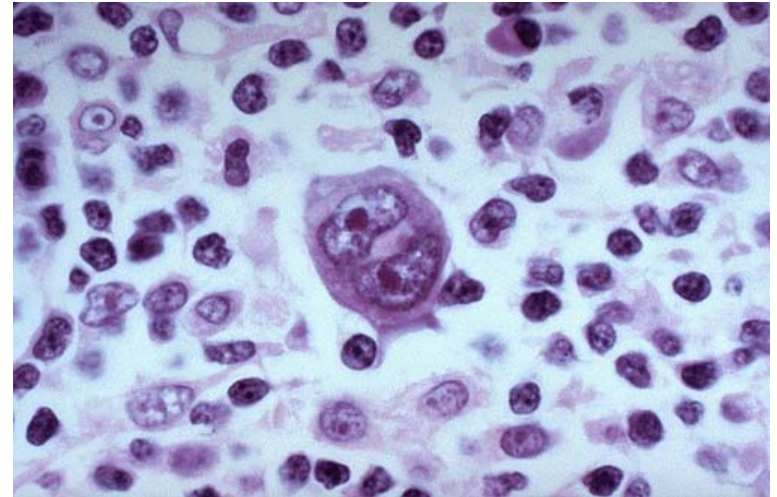
Risque de LH multiplié par 5 chez germains de sujets atteints
(*Goldin et al. 2004*)

Etudes d'association : Région HLA (*Diepstra et al. 2005*)

Lymphome Hodgkinien (LH)

- **Histologie :**

- cellules de Reed-Sternberg
- infiltrat inflammatoire
- sous-types histologiques

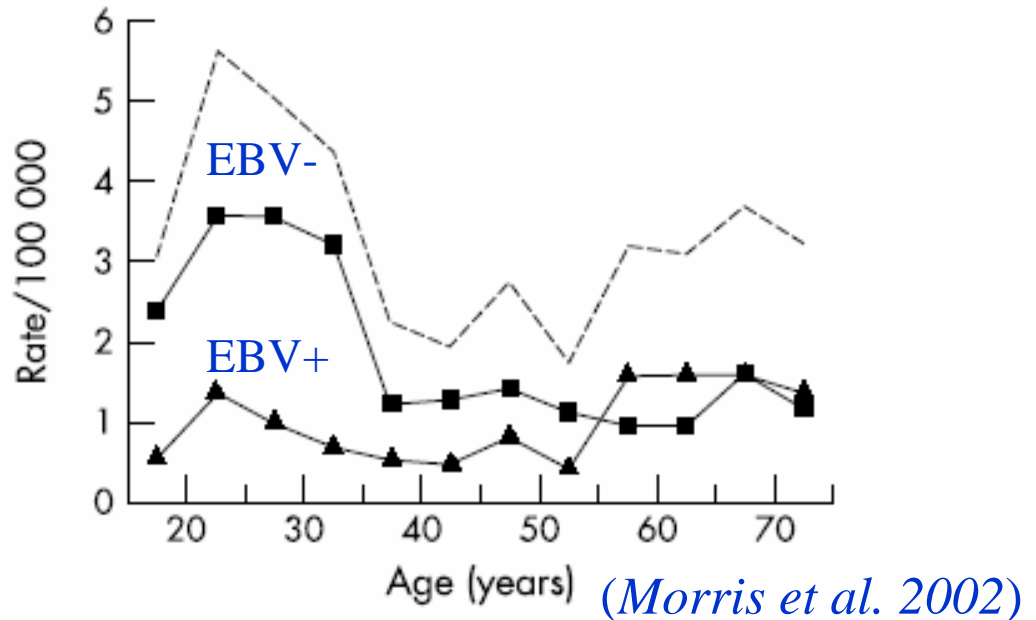


- **Physio-pathologie :**

Cellules lymphoïdes B du centre germinatif,
réarrangements somatiques, mutations abortives,
→ cellules B pré-apoptotiques

LH : Détection de l'EBV *in situ*

- Diffère selon :
 - l'âge
 - les populations
 - le type histologique
 - l'immunodépression



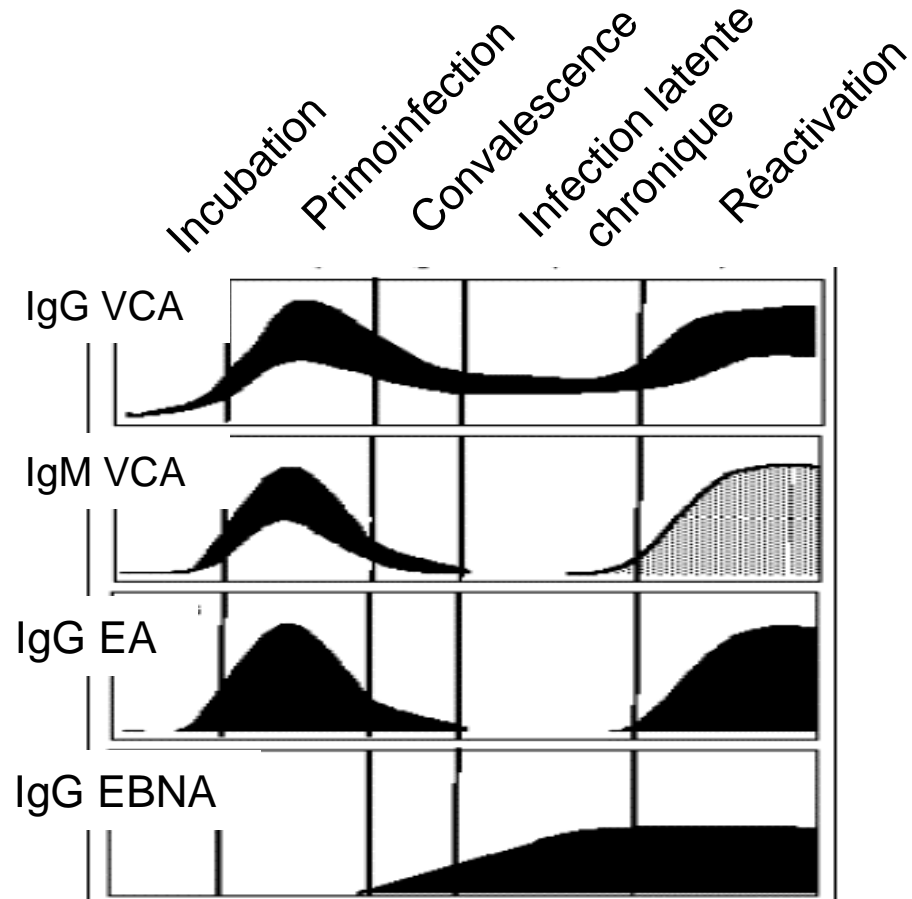
- Impact **pronostique** discuté
(Claviez et al. 2005, Keegan et al. 2005, Kwon et al. 2006)
- **Traitement spécifique** ? Immunothérapie par lymphocytes T cytotoxiques EBV-spécifiques (Bollard et al. 2004, Lucas et al. 2004)

Le virus Epstein-Barr

- Virus Herpès humain à ADN
- Endémique dans l'ensemble de la population mondiale
- Séroprévalence supérieure à 90% chez l'adulte
- Primo-infection au cours de l'enfance ou de l'adolescence
 - Asymptomatique le plus souvent,
 - Parfois : mononucléose infectieuse (MNI)
- Contamination par la salive
- Infecte les cellules épithéliales (cycle lytique) et les lymphocytes B mémoires (réservoir de l'infection latente)

Marqueurs d'infection par le virus Epstein-Barr

- Sérologie



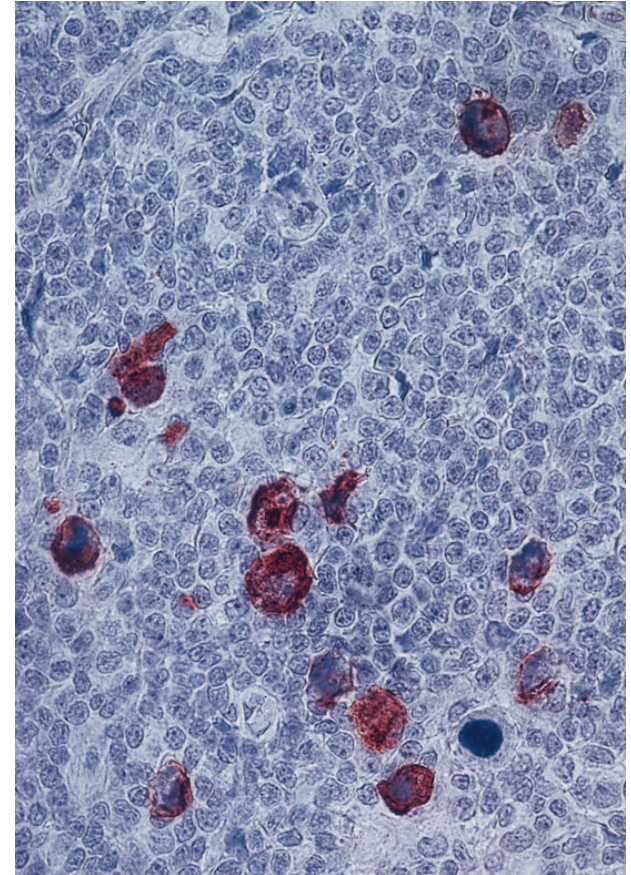
- Détection de l'EBV :

- PCR : salive, sang (PBMCs, sérum)

- *in situ* : immunohistochimie (LMP1), hybridation

Proliférations malignes associées à l'EBV

- **Carcinome naso-pharyngé**
- **Proliférations lymphoïdes malignes :**
 - Lymphome de Burkitt :
 - Endémique en Afrique
 - Sporadique
 - Lymphome Hodgkinien :
 - EBV : 30% des cas
 - Lymphomes de l'immunodépression

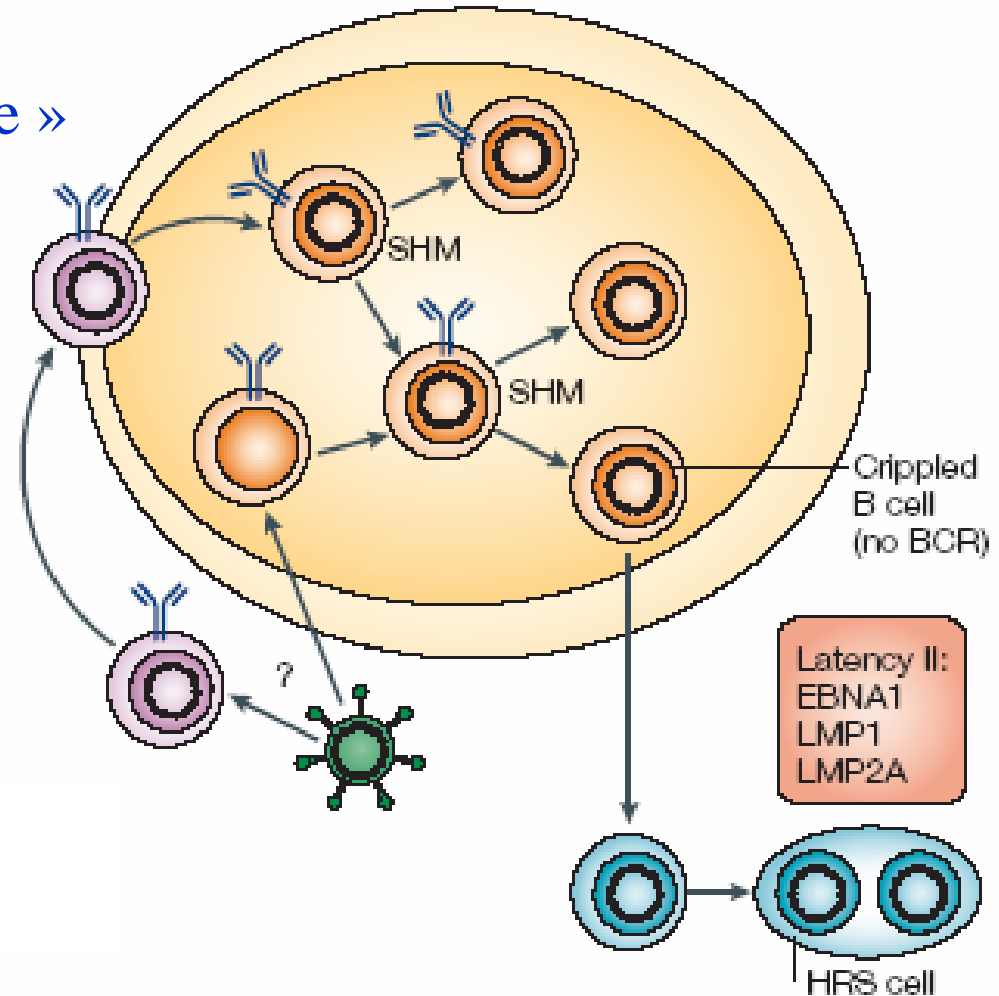


Physio-pathologie : Lymphome Hodgkinien-EBV+

- **EBV latent**

- LMP1, effet CD-40 « like »
- LMP2A, BCR « like »

b Hodgkin lymphoma

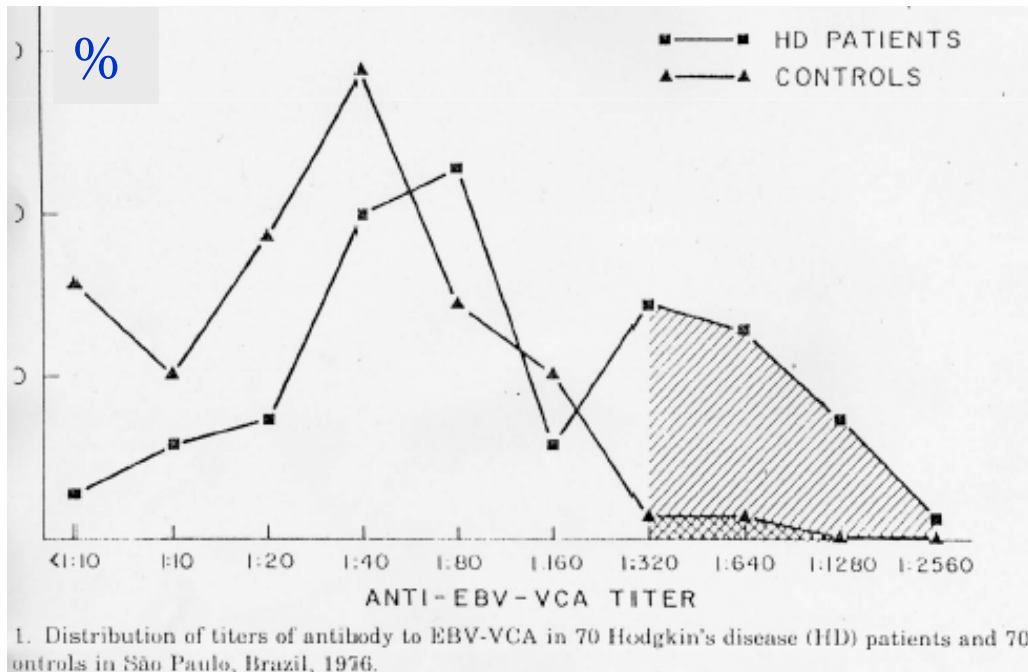
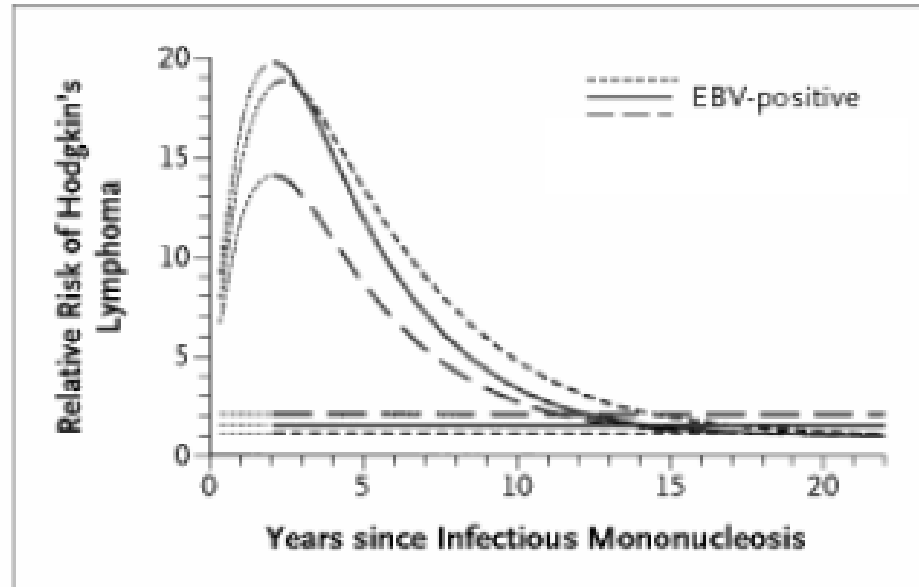


Kuppers R, Nat Rev Immunol, 2003

Facteurs prédisposants

Incidence augmentée après
une **mononucléose infectieuse**

(Hjalgrim et al. 2003)



Titres d'**IgG anti-VCA**
augmentés (Evans et al. 1980)

IgG anti-VCA : corrélations familiales ?

	LH				p
	Titres hauts		Titres bas		
	N	Titres	N	Titres	
Germaines	42	41,3	50	26,4	0,08
Parents	21	50,4	29	29,3	0,09
Enfants	6	28,3	13	26,1	0,65
Tous	69	42,7	92	27,2	0,01

IgG anti-VCA chez les apparentés de sujets atteints de LH en fonction des IgG anti-VCA du proposant (*Evans et al. 1980*)

Corrélations familiales des titres d'IgG anti-VCA

- 127 familles de patients atteints de LH, 464 sujets
- **Corrélations entre apparentés biologiques (p=0,004):**
 $\rho_{\text{père / enfant}} = \rho_{\text{mère / enfant}} = \rho_{\text{entre enfants}} = 0,16$
- **Mais pas de corrélation entre époux (p=0,51)**

La mise en évidence de corrélations familiales entre apparentés biologiques et non entre époux est en faveur d'un contrôle génétique de ce titre.

C.Besson et al, in prep

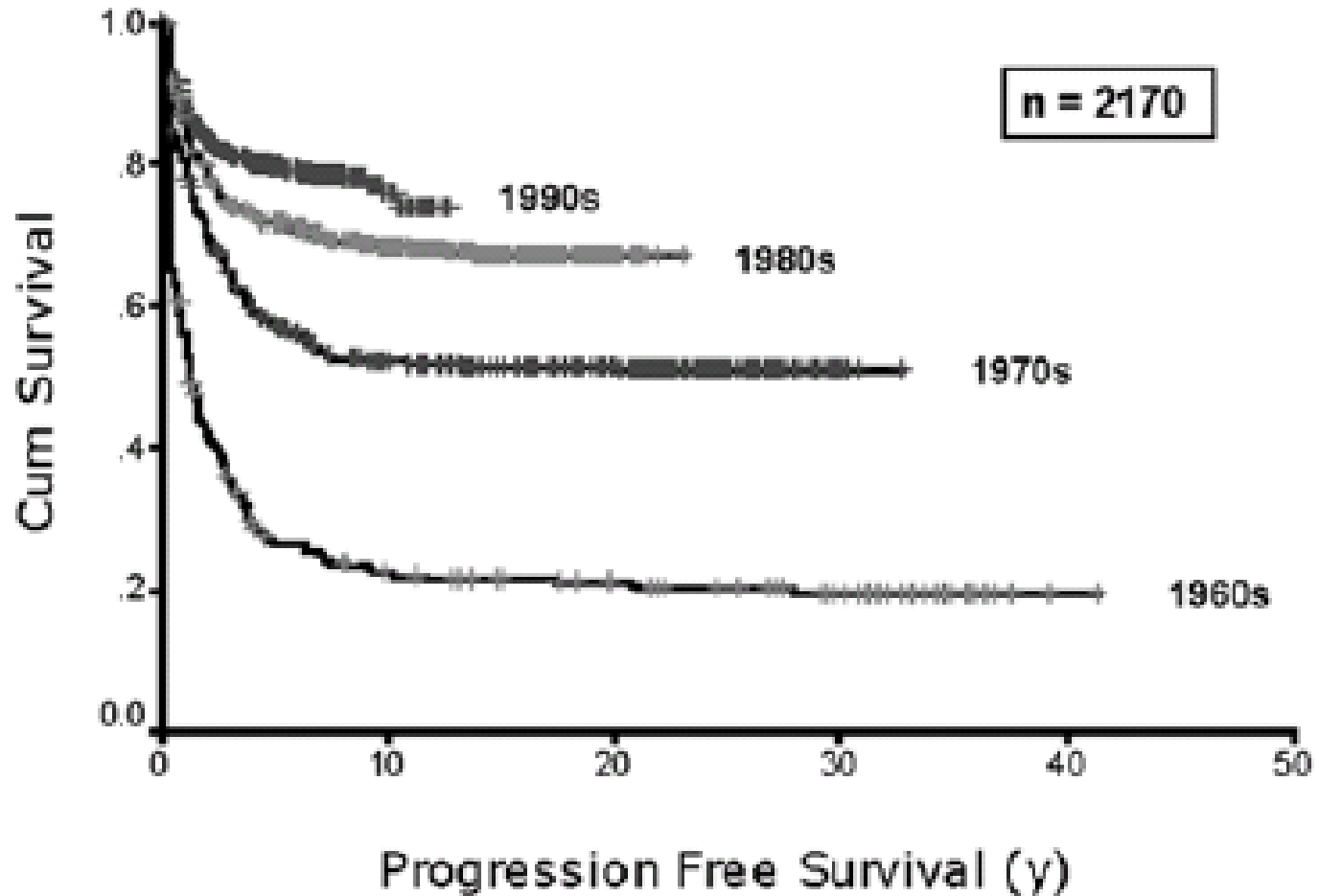
Gènes impliqués dans le contrôle de l'infection EBV ?

- « **X-Linked LymphoProliferative disorder** » :
Pas de mutation du gène dans les LB et LH
(*Parolini et al. 2002*)
- **Approche gène candidat** : rôle des cellules NK et en particulier des récepteurs KIRs (*Besson et al. soumis*)
- **Criblage complet du génome**

Traitement du LH

Hodgkin's Lymphoma in British Columbia

Outcome by Decade of Diagnosis



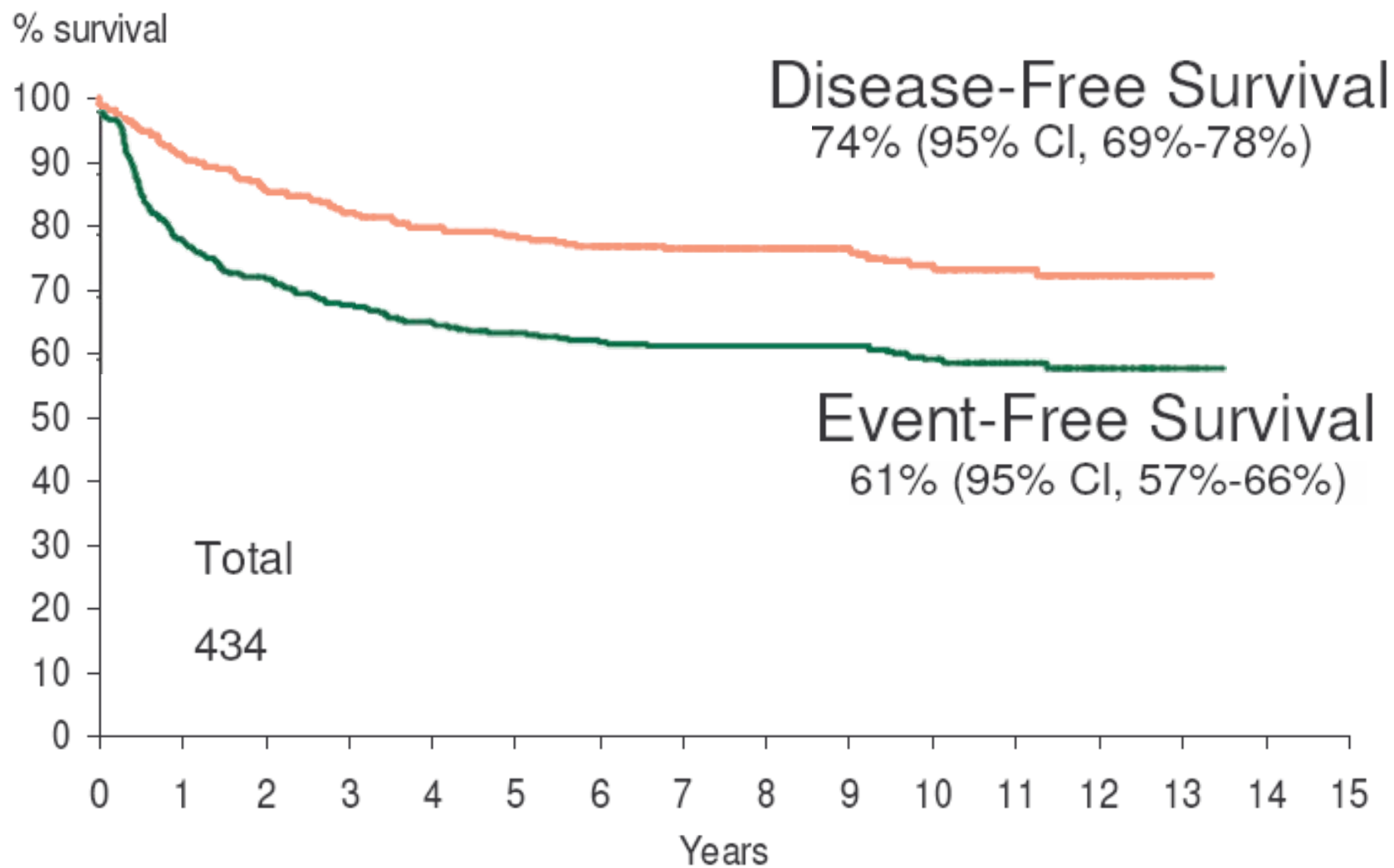
Progrès réalisés

- **Radiothérapie** :
champs étendus (mantelet et Y inversé)
sites atteints
- **Chimiothérapie**
Vinblastine
MOPP (1964)
puis ABVD
- **Classification** en stades cliniques :
Ann Arbor en 1971
- Mise en évidence des **facteurs pronostiques**

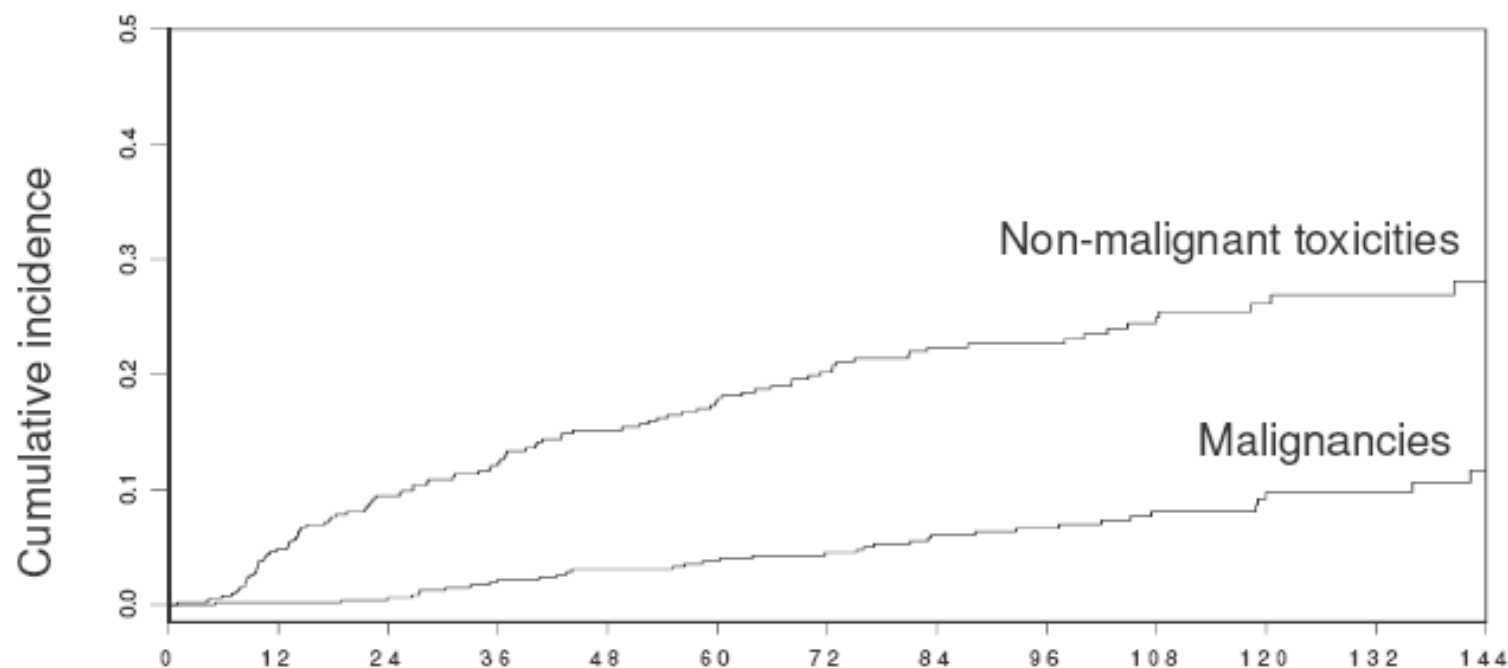
Survies à 10 ans

- **Stade I-II favorable** : 92% (H7)
- **Stade I-II défavorable** : 87% dans le groupe MOP-ABV (H7)
(Noordijk EM, et al, J Clin Oncol. 2006)
- **Stade III-IV** : 75% (H89)
(Ferme C et al., Blood. 2006)

GELA H89 trial



GELA H89 trial - Competing risk analysis



	N observed	Events %	Cumulative incidence probability at 10 yrs
Non malignant	102		$24 \pm 5 \%$
respiratory		1.5	
cardiac		3	
infectious		2.75	
Second cancers	38		$9 \pm 3 \%$

Complications non malignes

- **Infarctus du myocarde** : risque de décès x3-10, secondaire surtout à la radiothérapie
- **Pulmonaires** : fibrose pulmonaire secondaires à la bléomycine et à l'irradiation
- Hypothyroïdie après irradiation
- Stérilité liée aux alkylants (MOPP)

Cancers secondaires

- **Acute myeloid leukemia** : RR, 69.3; 95% CI, 14.3-202.6
The 5-, 10-, and 15-year risks : 0.8%, 1.3% and 1.3%,
Patients treated with MOPP 15-year risk : 1.6%.
- **Solid tumors** :
The 5-, 10-, and 15-year risks of : 1.9%, 9.3%, and 16.8%.
Poumon, sein, estomac, thyroïde, os, côlon, plèvre
Melanoma (RR, 7.3; 95% CI, 1.5-21.3)..
- **To reduce the risk** of second malignancies, we have stopped using the alkylating agents nitrogen mustard and procarbazine and elective paraaortic and splenic radiotherapy after chemotherapy

Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials

(Franklin J, et al. Ann Oncol. 2006)

- (i) CRT versus RT (3343 patients) : OR = 0.78, CI: 0.62-0.98
- (ii) CRT versus CT (2861 patients) : OR = 1.38, CI: 1.00-1.89
- (iii) IF-RT versus EF-RT (3221 patients) $p = 0.28$
more breast cancers with EF-RT, OR = 3.25

CT + RT as initial therapy for HL decreases overall SMR by reducing relapse and need for salvage therapy.

RT + CT marginally increases overall SMR in advanced stages
Breast cancer risk higher after EF-RT.

Evolution de la radiothérapie

- **Mantelet et Y inversé abandonnés** : atteintes pulmonaires, cardiaques, cancers du sein
- **Radiothérapie limitée** :
Irradiation des zones atteintes initialement « involved field », IF
Recherche des doses d'irradiation minimales efficaces

Place de la radiothérapie

Dans les stades localisés :

Rechutes fréquentes si EBVP seul sans radiothérapie : poursuite de la radiothérapie dans les stades localisés (H9, groupe favorable)

Dans les stades avancés :

RT non supérieure à CT en consolidation (H89)

A cause des risque à long terme, standard : 8 cycles de chimiothérapie
(*Ferme et al. 2000*)

- **MOPP**

- Chlorméthine iv J1 et 8 Moutarde azotée (Caryolysine™)
- Vincristine iv J1 et 8
- Procarbazine po J1-14 (Natulan™) est un médicament alkylant
- Prednisone po J1-14

- **ABVD**

- Doxorubicine iv J1 et 15
- Bléomycine iv J1 et 15
- Vinblastine iv J1 et 15
- Dacarbazine iv J1 et 15 (Déticène™) est un **alkylant**

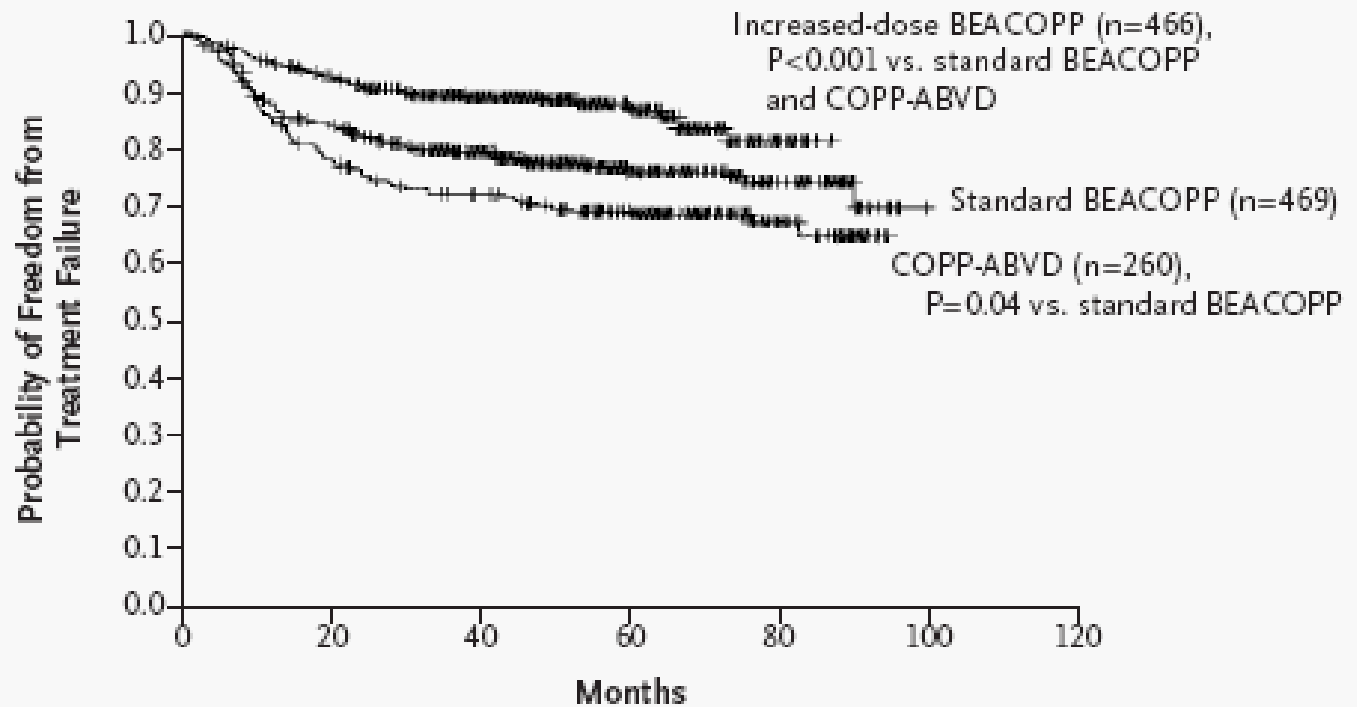
- **BEACOPP**

- Bleomycine J8
- Etoposide J1-3
- Adriamycine J1
- Cyclophosphamide J1
- Vincristine J8
- Procarbazine J1-7
- Prednisone J1-14

Place de la polychimiothérapie

- **Indispensable** même dans les stades localisés favorables:
EFS à 10 ans : 88% EBVP, 78% STNI (P = .01) (H7)
(*Noordijk EM, et al., J Clin Oncol. 2006*)
- **MOPP**, MOPP/ABVD, MOP/ABV équivalents à l'**ABVD**
en OS et EFS avec des complications supérieures :
leucémies secondaires et stérilité

A



Number at Risk

COPP-ABVD	260	239	216	162	60	1
Standard BEACOPP	469	438	342	163	72	0
Increased-dose BEACOPP	466	442	352	153	21	0

(Diehl V, N Engl J Med. 2003)

Table 5. Rates of Early Progression and Five-Year Kaplan–Meier Estimates of the Rates of Freedom from Treatment Failure, According to the International Prognostic Index.*

International Prognostic Index	COPP- ABVD	Standard BEACOPP	Increased-Dose BEACOPP
	<i>percent</i>		
Early progression†			
Good (0–1)	10	6	2
Fair (2–3)	11	9	2
Poor (4–7)	18	9	3
Freedom from treatment failure at 5 yr			
Good (0–1)	79	81	92
Fair (2–3)	67	72	87
Poor (4–7)	59	74	82
Overall survival at 5 yr			
Good (0–1)	92	93	95
Fair (2–3)	84	86	90
Poor (4–7)	67	81	82

Quelle chimiothérapie ?

In 389 unfavorable patients, 10-year EFS rate 88% in the MOPP/ABV arm compared with 68% in the **EBVP** arm ($P < .001$)(H7U)

H96 pas d'intérêt à l'intensification thérapeutique chez les III-IV de mauvais pronostic (*Federico M, et al. J Clin Oncol. 2003*)

BEACOPP ou escalated BEACOPP (*Diehl V, N Engl J Med. 2003*)

BEACOPP intensifié chez les sujets de moins de 60 ans, risque de leucémies secondaires et de stérilité, à réserver pour les patients à haut risque

Stratégie thérapeutique

Stades localisés, groupe favorable

âge < 50 ans,
1-3 aires atteintes,
signes B et VS < 30 ou A et VS < 50,
gg < 10 cm et MT < 0,35

ABVD*3 ou 4 et RT IF 30 à 36 gys

Survie sans rechute à 5 ans : 90-95%

Survie globale à 5 ans > 95%

Durée de la chimiothérapie et dose d'irradiation ?

Stratégie thérapeutique

- **Stades localisés, groupe défavorable**

âge ≥ 50 ans,

> 3 aires atteintes,

signes B et VS > 30 ou A et VS > 50 ,

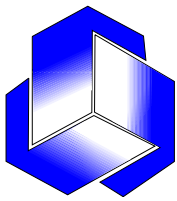
gg ≥ 10 cm ou MT $\geq 0,35$

ABVD*4 ou 6 et RT IF 30 à 36 gys

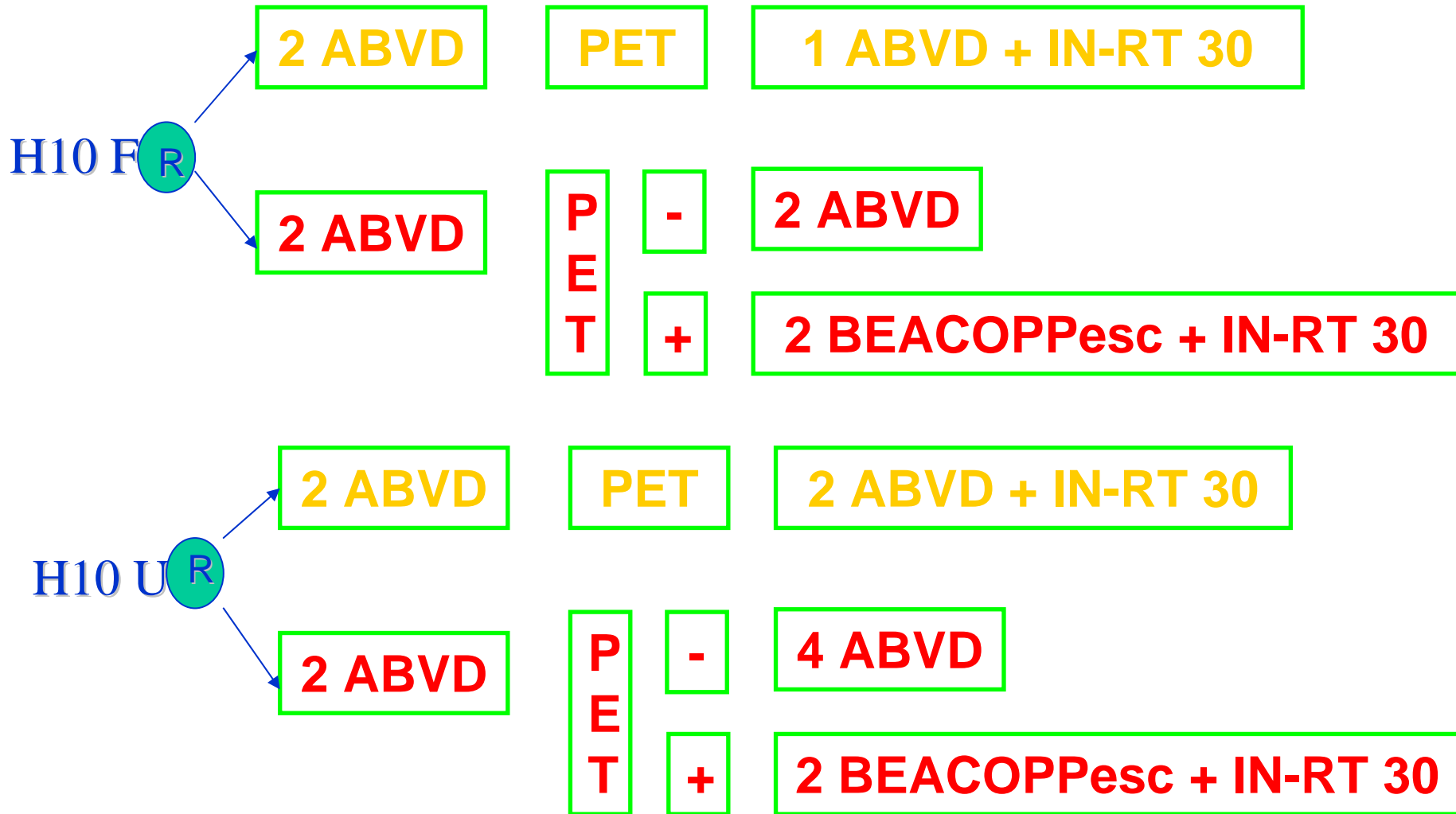
Survie sans rechute à 5 ans 80-85%

Survie globale à 5 ans $> 85\%$

Durée de la chimio et dose d'irradiation ?

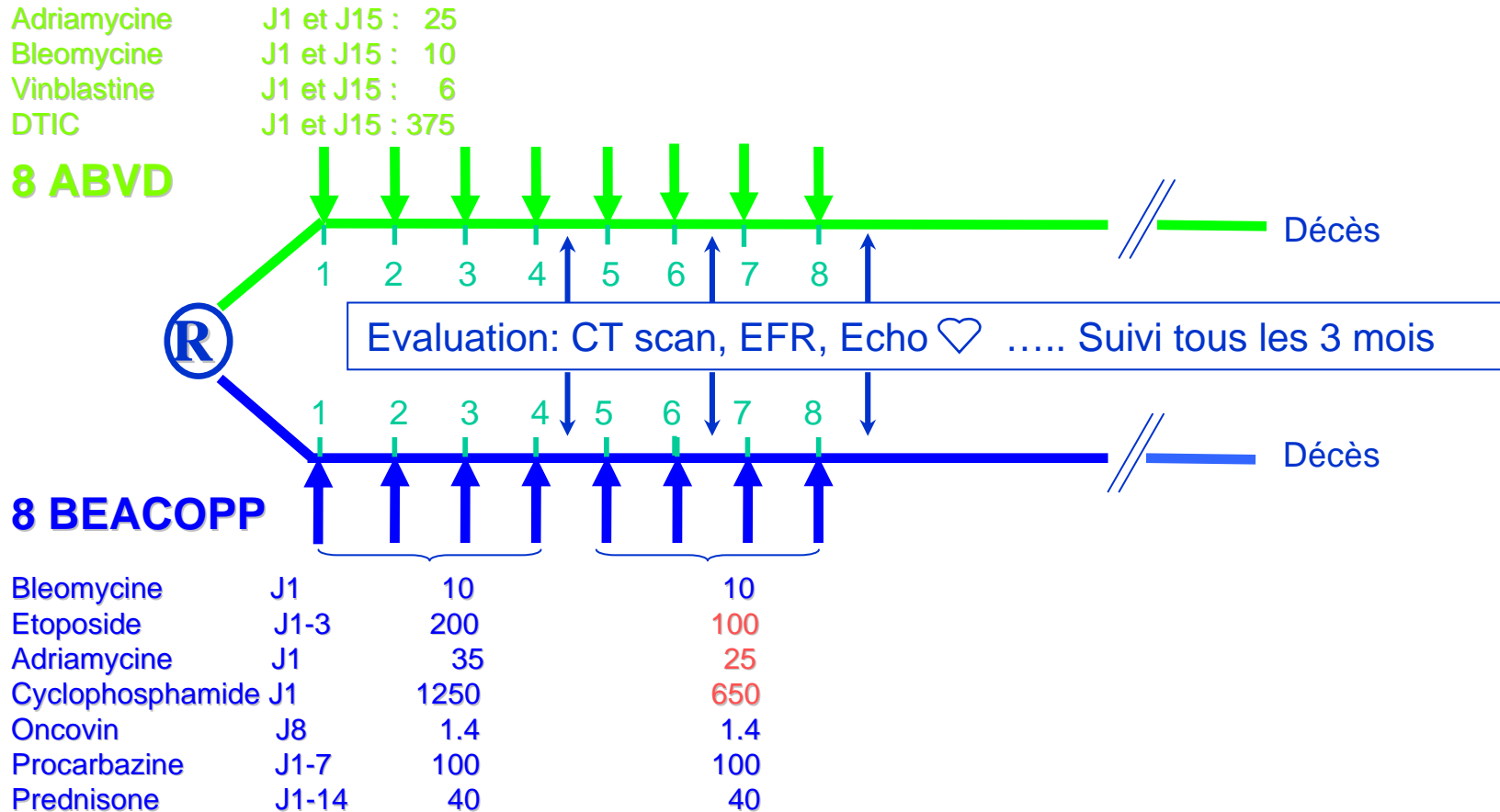


EORTC-GELA H10



Stratégie thérapeutique

- **Stades III et IV**
- Polychimiothérapie comportant des anthracyclines 8 cures :
ABVD
Intérêt d'une chimiothérapie plus intensive ? (H3-4)



Poursuite à 8 cures, sous réserve d'une réponse à 4 cures (RP ≥ 50%), complétée (RC ou RCu) à 6 cures !

Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial

Analysis 2005 – Stopping Date 01/07/2003 - Median follow-up 115 months (7-172)

CS IIIB - IV

