

LYMPHOME HODGKINIEN

Nouvelles approches
thérapeutiques

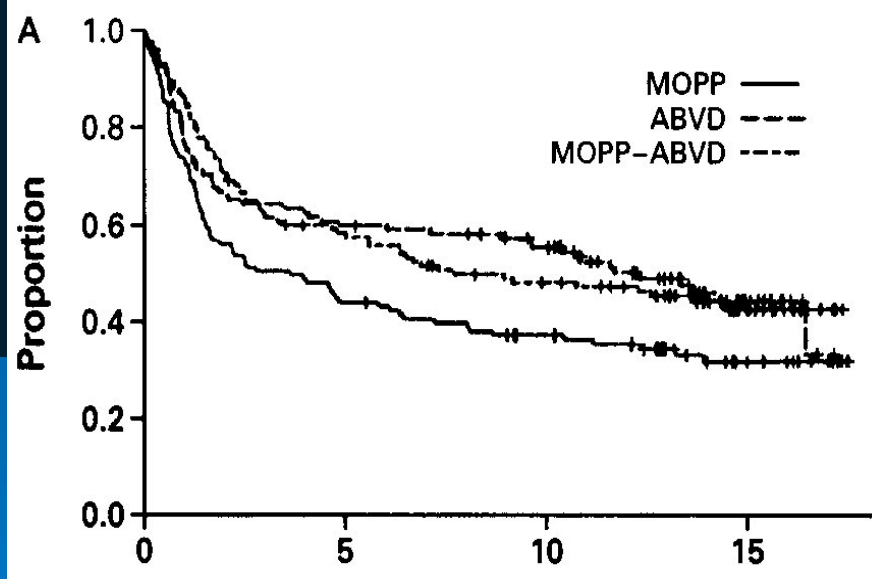
Dr Pauline Brice

The background of the slide is a solid blue color. In the lower half, there are several faint, concentric circles that resemble ripples on water, centered at different points across the bottom right area.

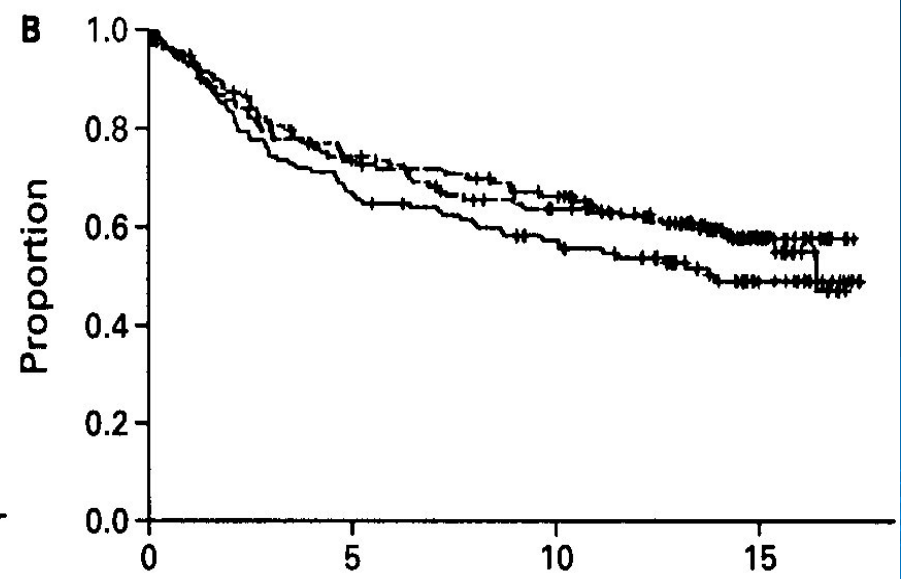
SUIVI à LONG TERME

(patients traités dans les années 80)

Failure-free survival



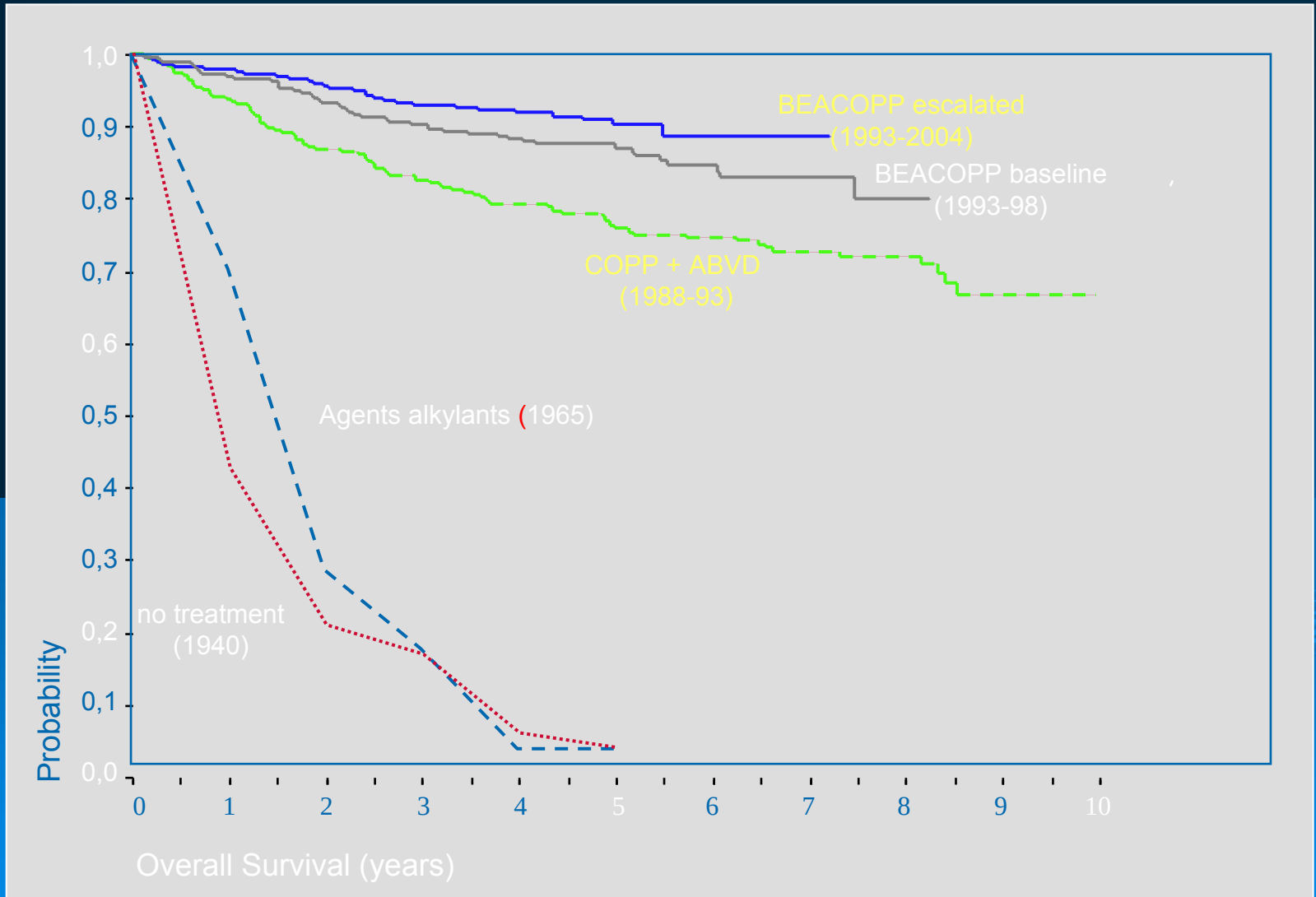
Overall survival



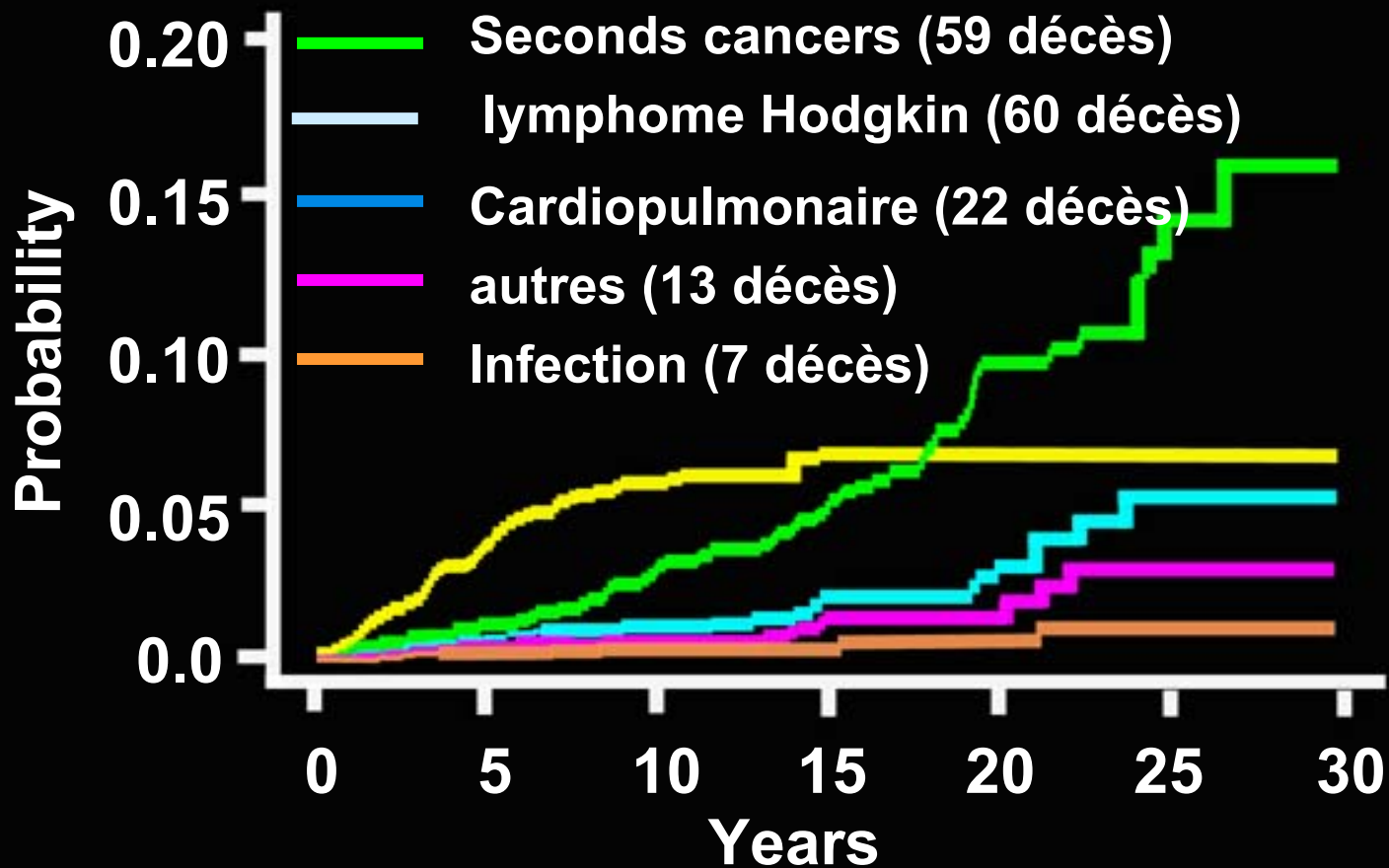
Canellos et al.
NEJM, 2002

LYMPHOME DE HODGKIN

- progrès depuis 1940 avec chimiotherapie



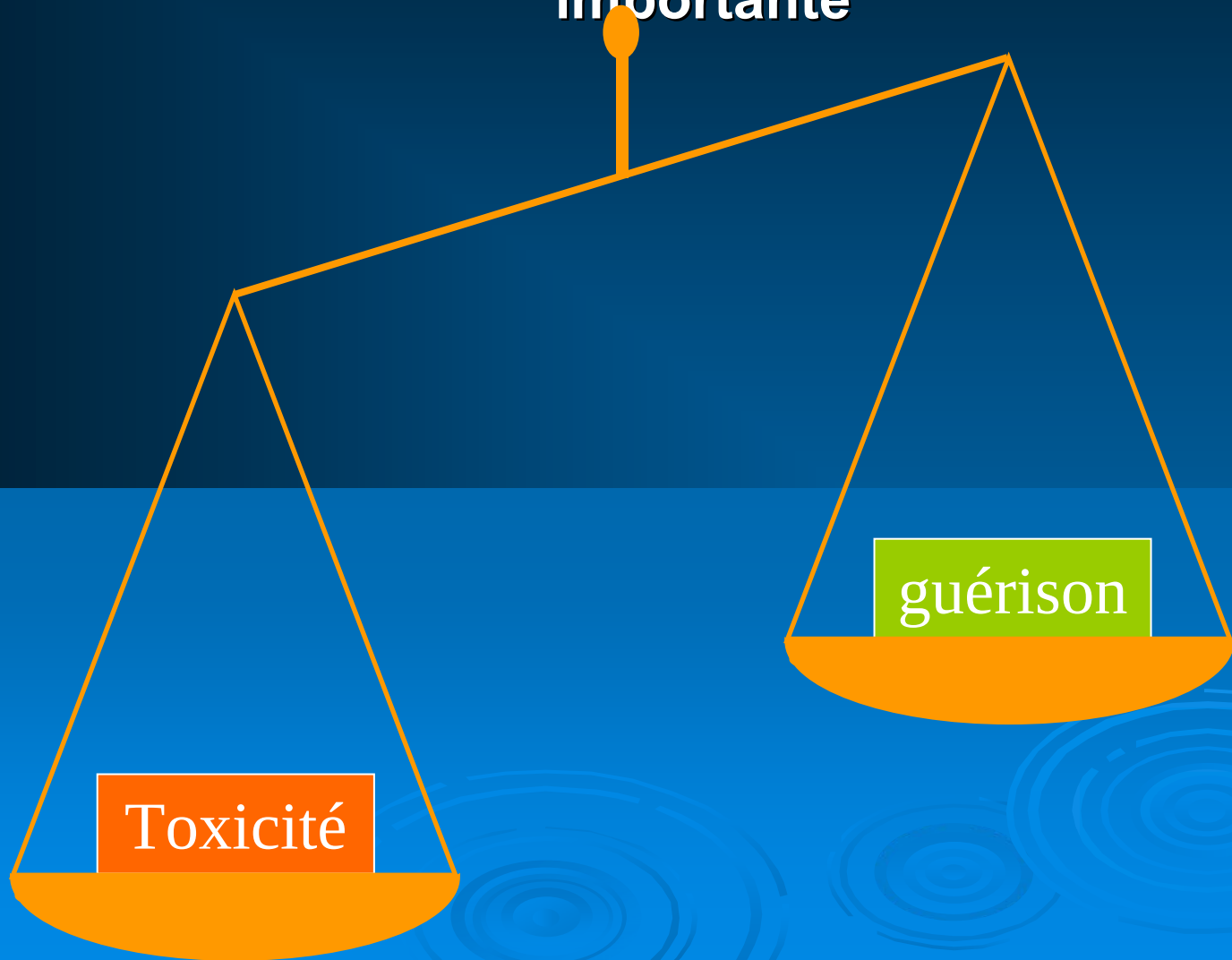
Mortalité à long terme, risques compétitifs



(A.K. Ng et al., JCO 2002)

LYMPHOME de HODGKIN

la toxicité des traitements des années 80 est trop importante



Lymphome de Hodgkin

Stratégies futures

1. Trouver les meilleurs facteurs pronostiques pour adapter la thérapeutique au risque réel de chaque patient

ADVANCED HODGIN'S DISEASE PROGNOSTIC FACTORS

PATIENTS

Age
Patient status
Gender

EXTENT OF DISEASE

≥ 2 extra nodal
sites
Bulky disease
(inguinal -
médiastinal)

INFLAMMA- TORY PROCESS

B. Symptoms
ESR
Hemoglobin
Albumin
Leucocytosis

TUMOR GROWTH

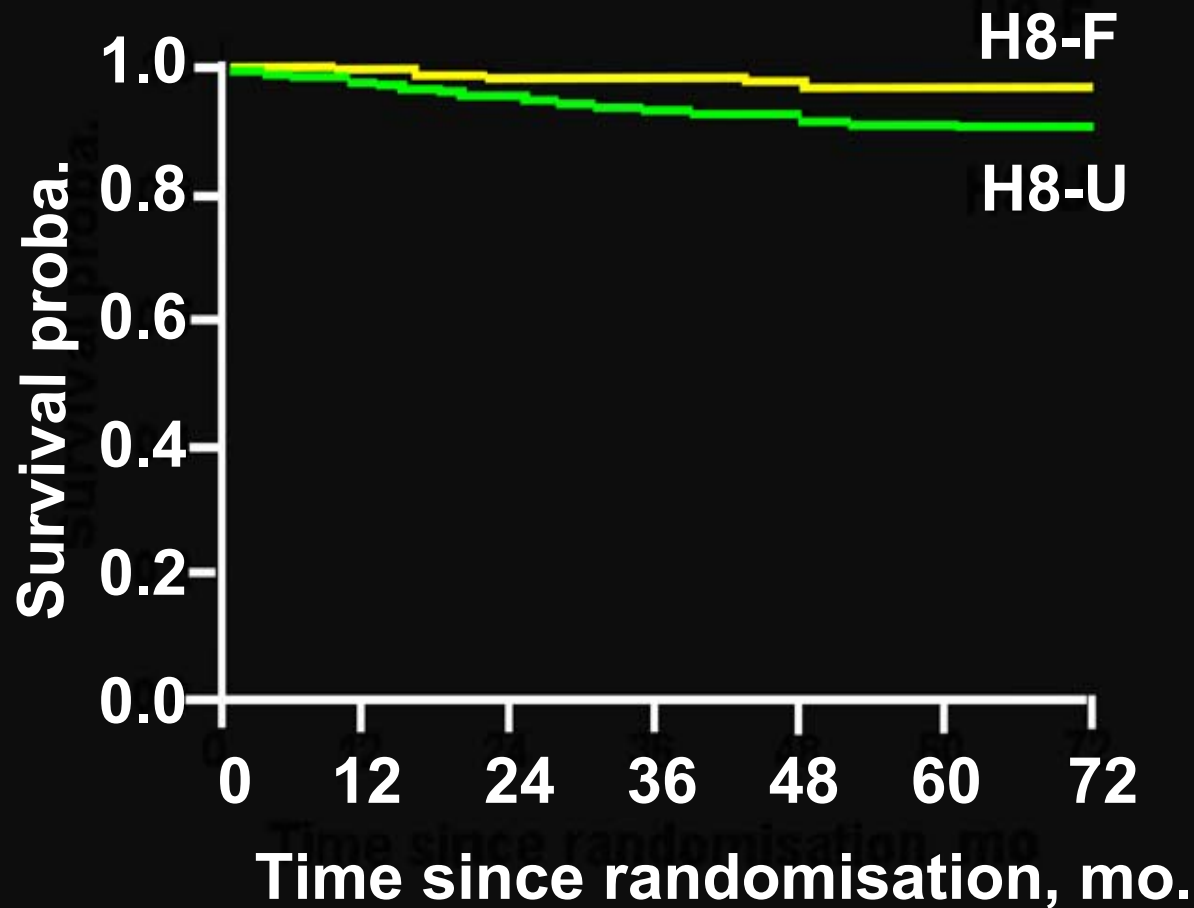
LDH
B₂ M
CD30s

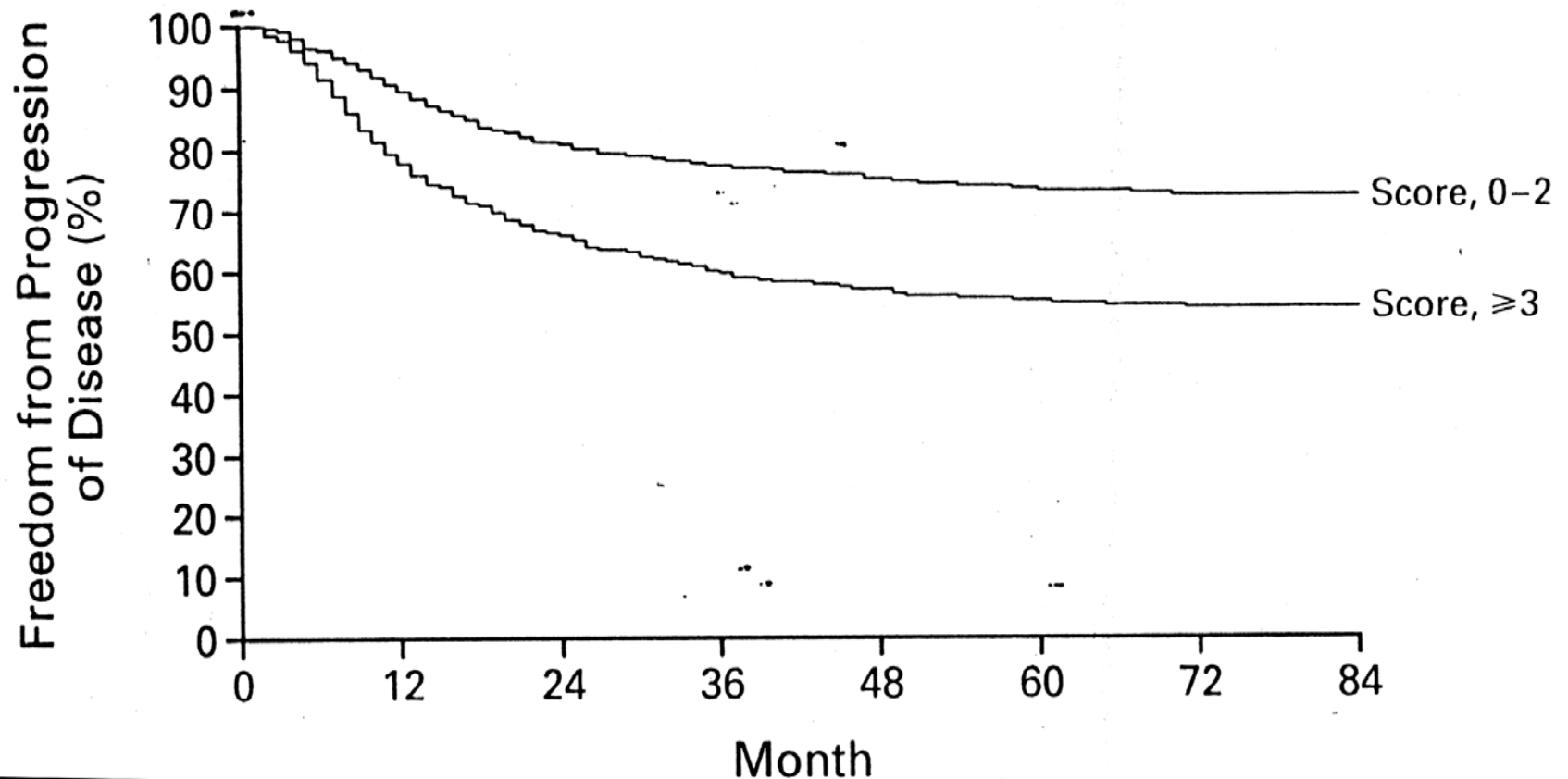
Facteurs pronostiques Hodgkin

EORTC	GHSB	Canada	IPS
M/T > 0.35 VS > 30 et signes B ou VS > 50 ≥ 4 gangl Age > 50	M/T > 0.35 VS > 50 ≥ 3 gangl extranodal	Age > 40 VS > 50 ≥ 3 gangl	Age 45 Sexe M Hb < 10.5 Alb < 40 PNN > 15. Ly < 600 Stade IV

EORTC – GELA – H8 TRIAL- stade I/II sus

Overall Survival





survie sans progression, en fonction du nombre de facteurs pronostiques de l'IPS (0 à 2 versus 3+).

Protocoles thérapeutiques

- Les patients sont séparés en formes localisées (stade I/II) ou disséminées
- Dans les 2 types de stades les patients sont ensuite stratifiés selon les autres facteurs pronostiques: age, biologie, nombre de sites...



Etude du GELA des cytokines au diagnostic de lymphome hodgkinien

étude prospective sur 500 patients

Casnovas JCO sous presse

Patients characteristics (1)

	n	%
Age ≥ 45 yr	112	22
Sex Male	296	57
Histology		
Diffuse lymphocyte predominance	3	0.6
Nodular Sclerosis	450	87
Mixed cellularity	38	7
Lymphocyte depletion	2	0.4
Unclassified	26	5
Stage		
I	68	13
II	295	57
III	70	14
IV	85	16
B symptoms	231	45
Tumor burden >10 cm or $M/T \geq 0.35$	125	26
Extranodal extension	109	21
Number of nodal sites ≥ 3	130	25
Inguinal involvement	42	8

Patients characteristics (2)

	n	%
ESR ≥ 50	213	41
Hemoglobin level < 10.5 g/dl	71	14
WBC $> 15 \times 10^3$/ml	101	19
Lymphocytes $< 0.6 \times 10^9$/l	93	18
LDH $> N$	137	27
B2 microglobulin $> N$	69	17
Albumin level < 40 g/l	224	47

Cytokines plasma levels

	Healthy Controls		Patients		<i>p</i>
	n	median	n	median	
<u>TNF α</u> (pg/ml)	32	16 (7 - 66)	512	27 (6 - 248)	<10⁻⁵
<u>TNFRP75</u> (ng/ml)	32	3.1 (2.2 - 4.7)	500	4.4 (2 - 63.3)	<10⁻⁵
<u>TNFRP55</u> (ng/ml)	32	2.3 (1.6 - 3.8)	507	2.9 (0.9 - 11.8)	<10⁻⁴
<u>IL10</u> (pg/ml)	28	0 (0 - 26)	519	11 (0 - 2952)	<0.002
<u>IL1RA</u> (pg/ml)	31	290 (90 - 620)	519	500 (20 - 6000)	<10⁻⁵
<u>IL6</u> (pg/ml)	31	6 (0 - 100)	480	15 (0 - 477)	<10⁻⁴
<u>sCD30</u> (U/ml)	32	18.5 (6 - 101)	485	45 (0 - 1900)	<10⁻⁵

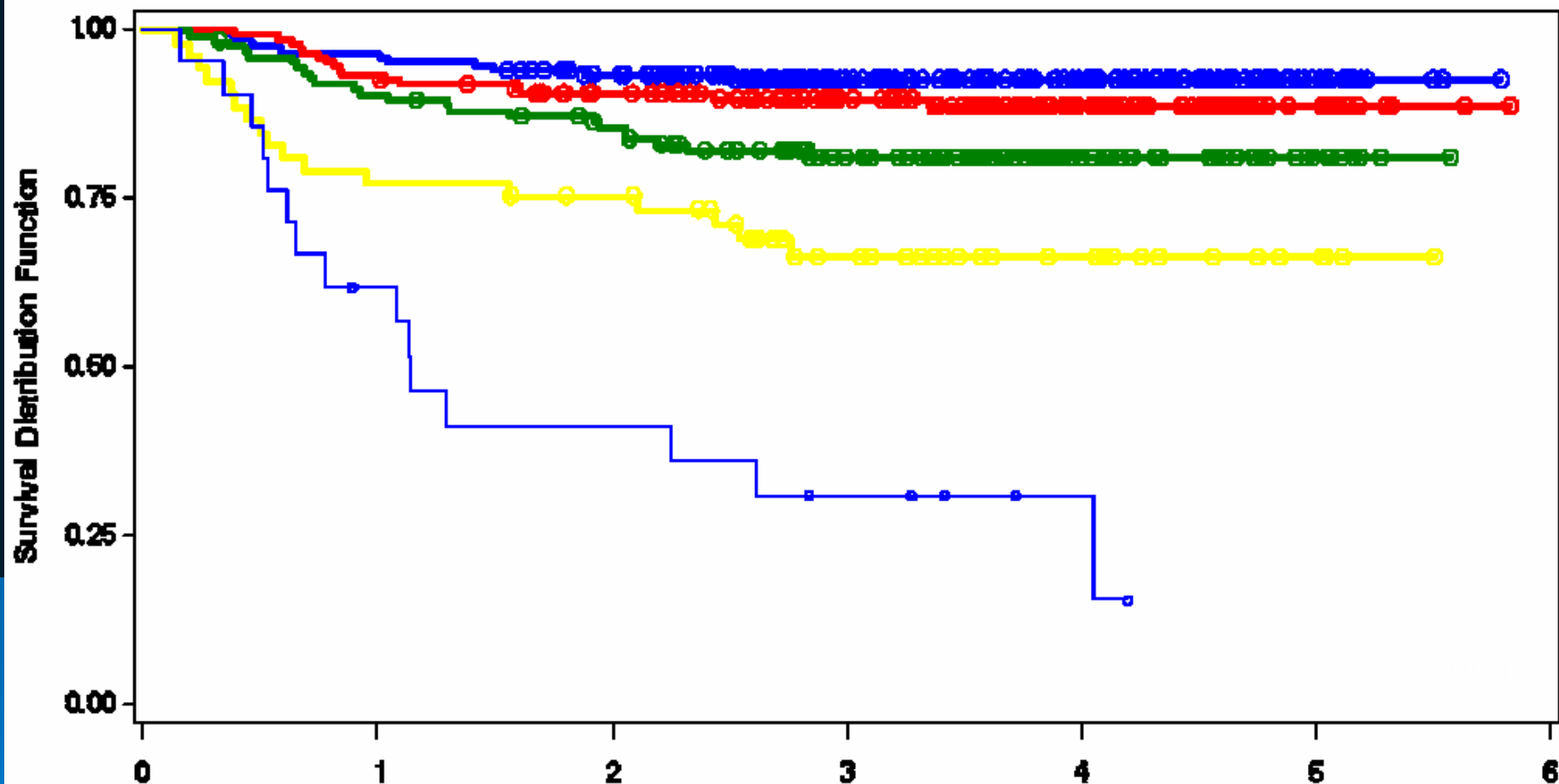
EFS - Multivariate analysis

factor	p value	Relative Risk
TNFRP55 > 3 ng/ml	0.0014	2.62
IL6 > 30 pg/ml	0.0035	2.1
sCD30 > 80 U/ml	0.0054	2
IL1RA > 668 pg/ml	0.0144	1.9

Analyse multivariée avec les autres index pronostiques

index	Parametre significatif	p
EORTC	Index cytokine	<0.00001
GHSG	Index cytokine	<0.00001
canada	Index cytokine canada	<0.00001 0.023
IPS	Index cytokine IPS	<0.00001 0.0001

EFS selon indexefs (SD : 01/01/2004)



CONCLUSION

- Cette étude des cytokines permet d'identifier un sous-groupe rare (10%) de très mauvais pronostic non individualisé avec l'IPS
- Elle doit être validée des des protocoles thérapeutiques et par une étude protéomique

Lymphome de Hodgkin

Strategies futures

2. Escalader les doses de chimiothérapie:

- pour les patients les plus graves et diminuer le nombre de réfractaires primaires
- Intensifier le traitement des rechutes

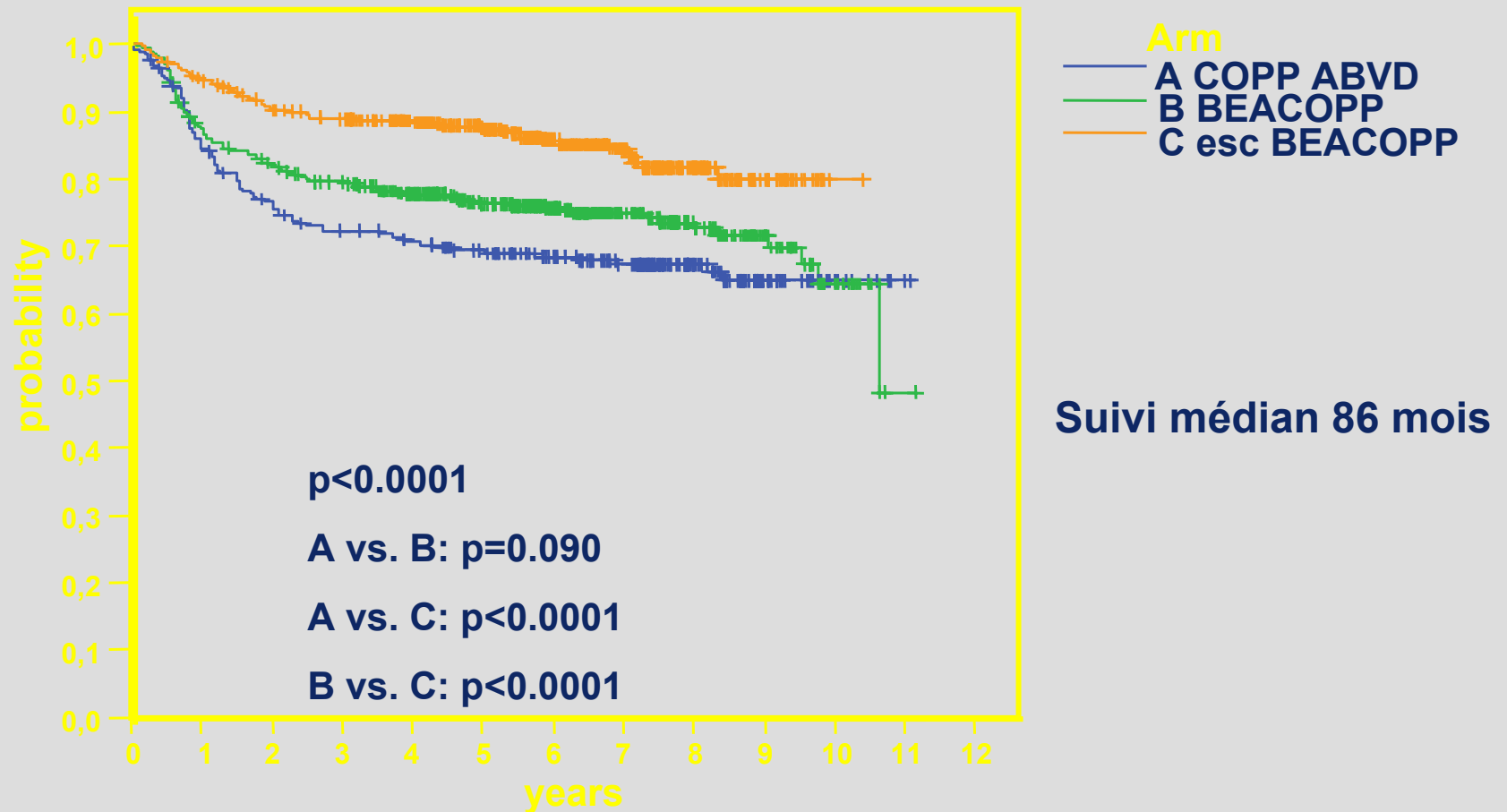
BEACOPP

(étude HD9, German Hodgkin Study Group)

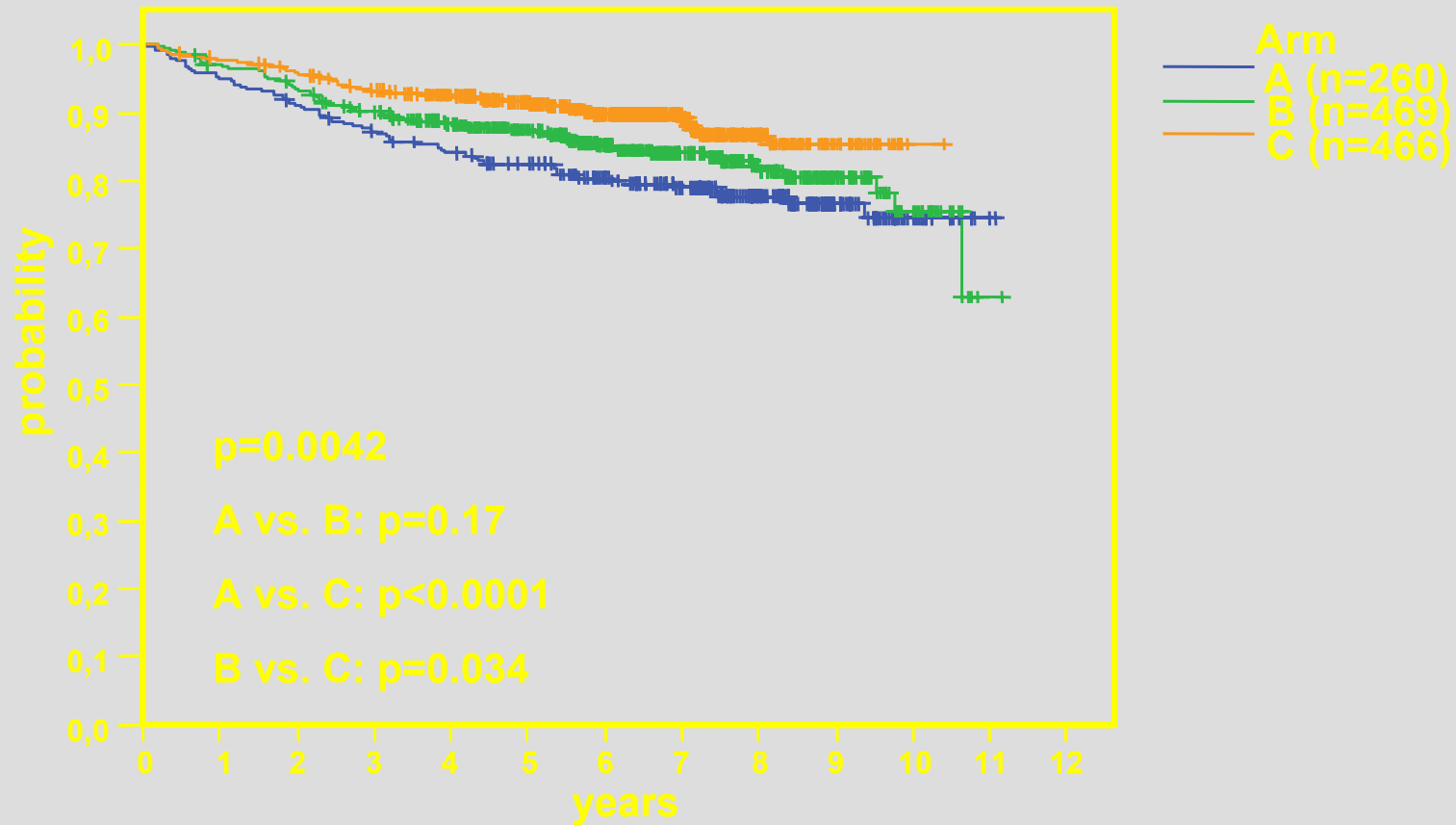
mg/m ²	voie	jours	Beacopp standard	Beacopp renforcé
Cyclophosphamide	iv	1	650	1250
Doxorubicine	iv	1	25	35
Etoposide	iv	1-3	100	200
Bléomycine	iv	8	10	10
Vincristine	iv	8	1,4	1,4
Procarbazine	po	1-7	100	100
Prednisone	po	1-14	40	40

HD9 1992 – 1997, 1280 patients

Stades IIB à IV: survie sans échec



HD9 Update (7/2004): Overall Survival



protocole H3-4 : essai Intergroupe GELA/EORTC

- ◆ stades III et IV
- ◆ pour le GELA : inclusion de tous les malades, quel que soit le risque, avec une randomisation stratifiée sur le SPI :
 $0-2$ versus ≥ 3
- ◆ chimiothérapie exclusive, sans radiothérapie

protocole H3-4 : essai Intergroupe GELA/EORTC

4 ABVD + 4 ABVD

poursuite à 8 cures exclusives, sous réserve d'une
réponse à 4 cures ($\geq 50\%$, et BM normale),
complétée (RC, RCu) à 6 cures

4 BEACOPP + 4 BEACOPP

à dose renforcée

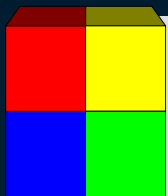
à dose standard

protocole H3-4 : essai Intergroupe GELA/EORTC

➤ **analyse statistique :**

- ◆ objectif principal : améliorer de 10% l'EFS, estimée de 70% à 3 ans avec ABVD
- ◆ effectif nécessaire : 550 malades au total
- ◆ durée de recrutement : 5,5 ans

➤ **règles d'arrêt : analyse intermédiaire à 2/3 des inclusions**

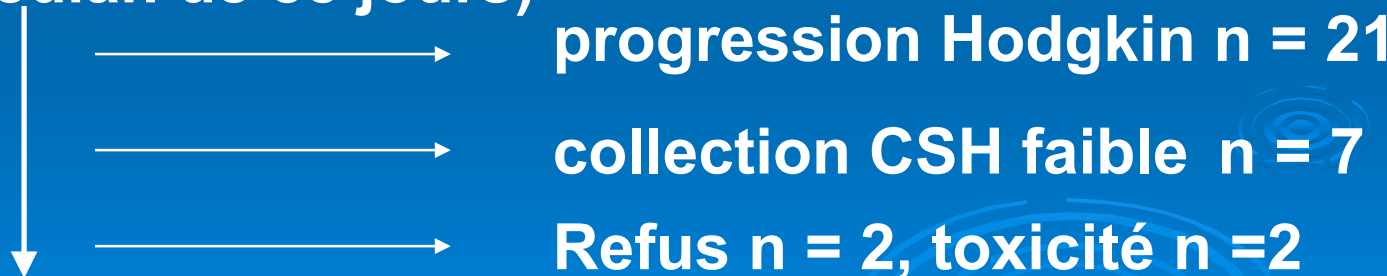


Rechutes et réfractaires : n = 149

IVA 75 OR MINE-R

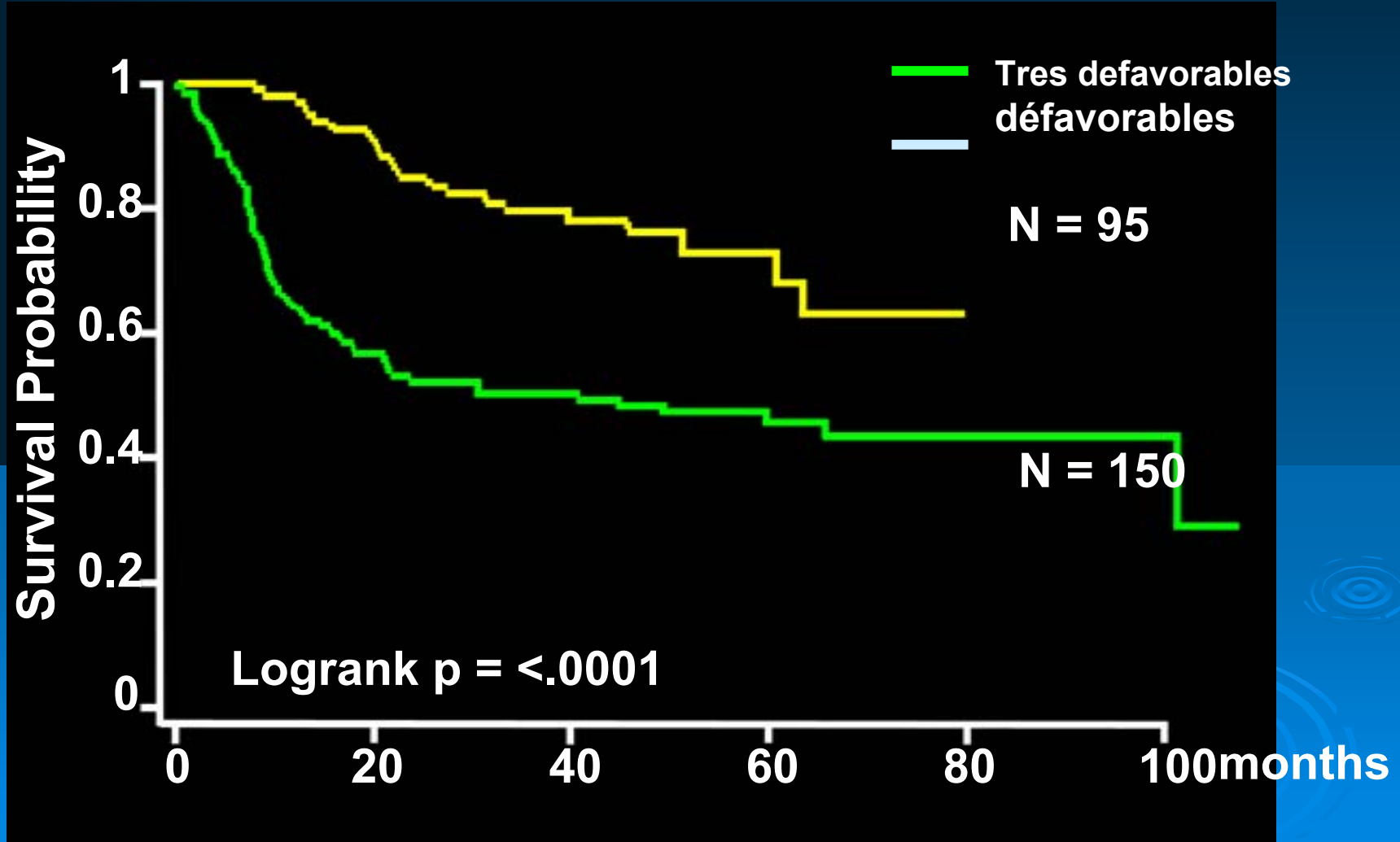


138 recoivent ASCT n°1
(temps médian de 88 jours)

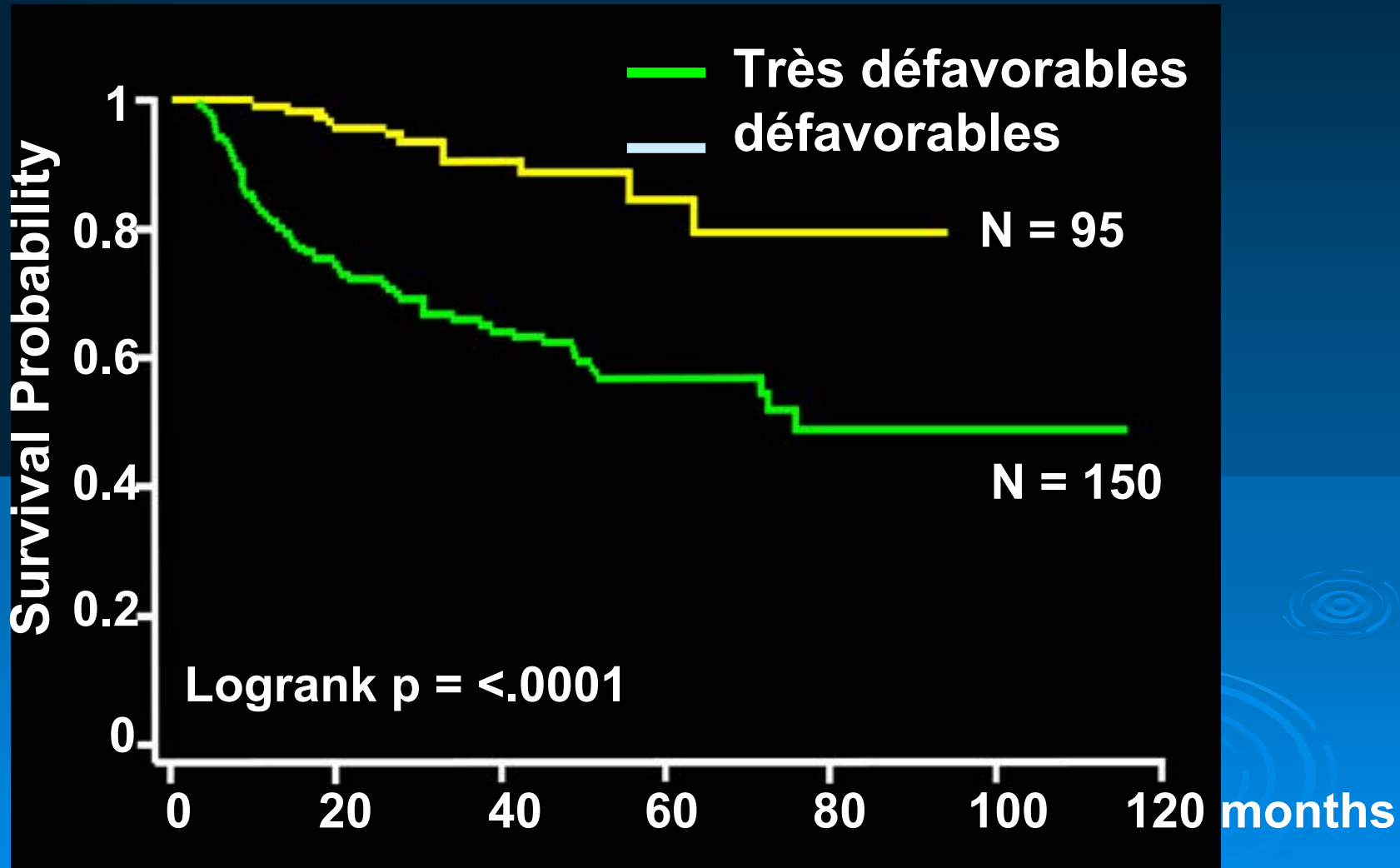


106 (70%) patients recoivent ASCT n°2
BAM6 or TAM6 (38%)

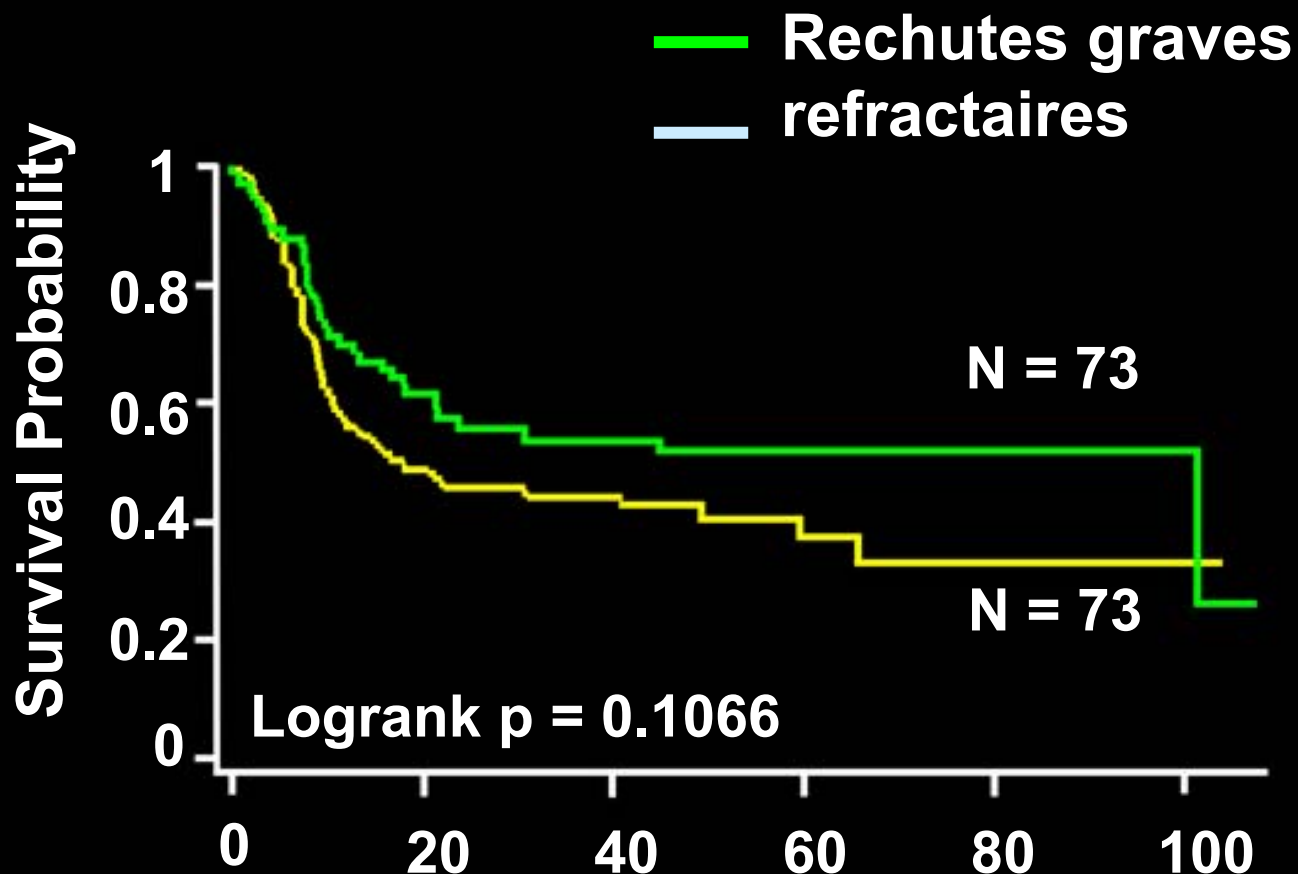
HODGKIN rechute comparaison en EFS des 2 groupes



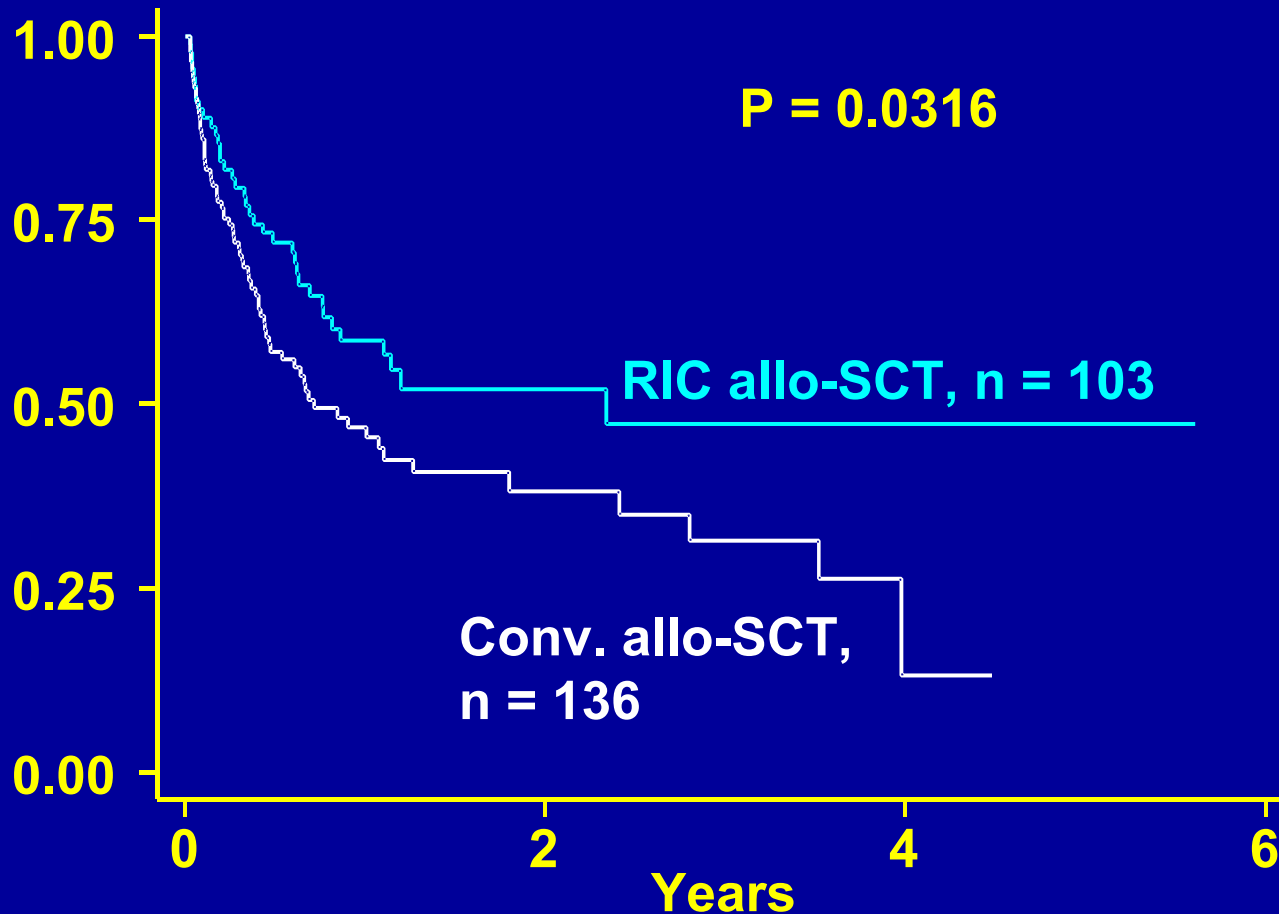
HODGKIN rechute comparaison en survie des 2 groupes



HODGKIN Comparaison des rechutes et des réfractaires dans le groupe très défavorables



Allogreffe conventionnelle vs conditionnement atténué, survie



Futur protocole rechutes LH très défavorables

- 1. Obtenir une chimiosensibilité par une association de chimiothérapie
- 2. intensification n°1 par BEAM
- 3. intensification n°2 par T (B)AM6 en l'absence de donneur HLA sinon FDR/MLP et allogreffe

Lymphome de Hodgkin

Strategies futures

3. Desescalader le traitement dans les formes à faible risque pour limiter la toxicité tardive

Diminution de la radiothérapie
pour tous les stades

Abandon de la RT dans les stades disséminés

- Dans les années 60 les stades disséminés étaient traités par chimiothérapie seule type MOPP (2 cycles après RC)
- Dans les années 1980 les patients ont ensuite reçu une RT soit étendue (mantelet, Y inversé) ou focale (sites volumineux) avec diminution des rechutes sans bénéfice net en survie

H 89

STADE III et IV

B

MOPP ABV X6

ABVPPX 6



à C4 si RP > 75

RT
EF
30 + 5 G

2
MOPP/ABV

2 ABVPP

RT EF
30 + 5Gy

H 89 RESULTS 2005

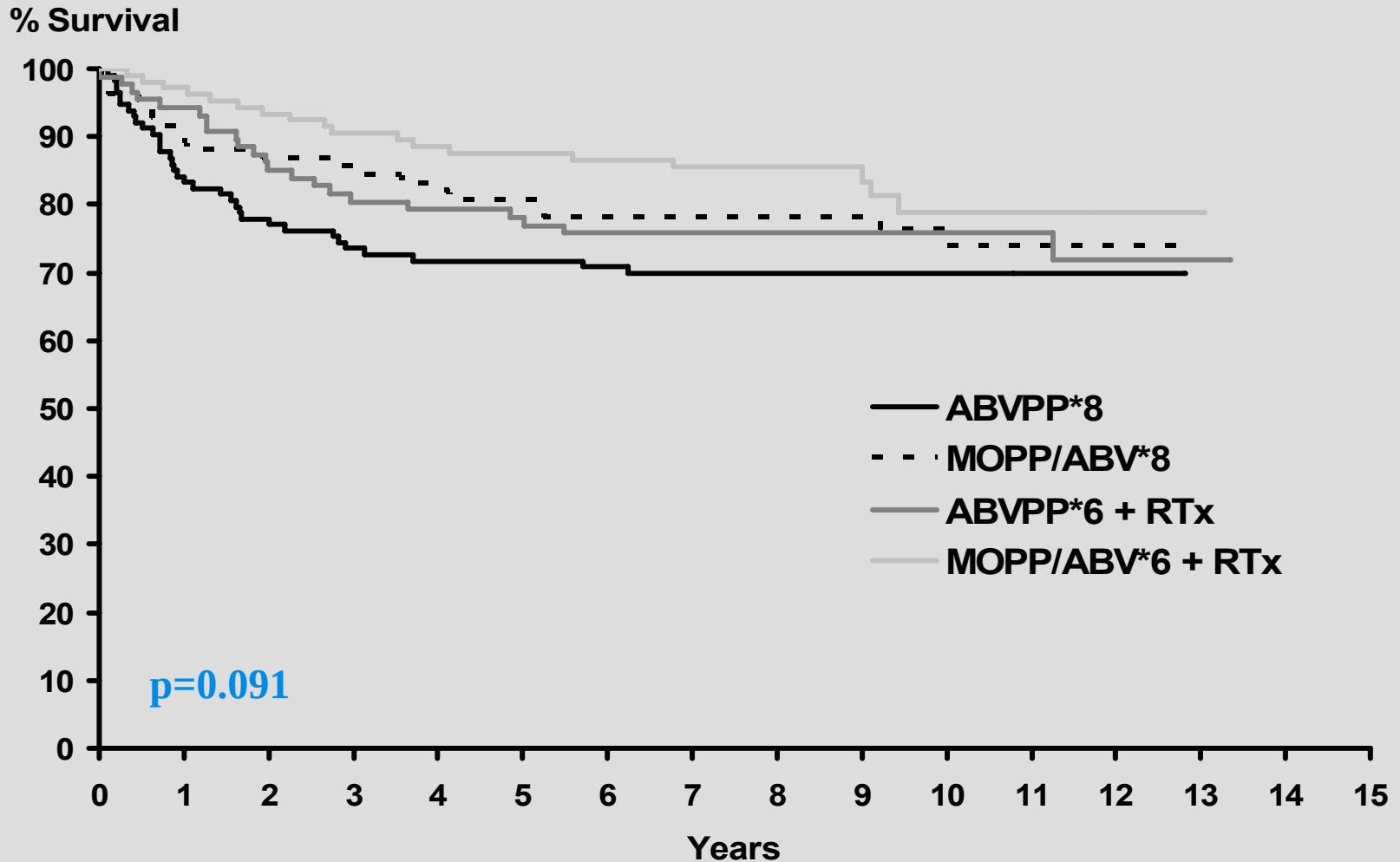
Median follow-up 115 mo N = 533

- **CR + PR > 75 % at 6 cycles = 86 %**
- **Randomisation n = 418**
- **Survie globale à 10 ans 75%**

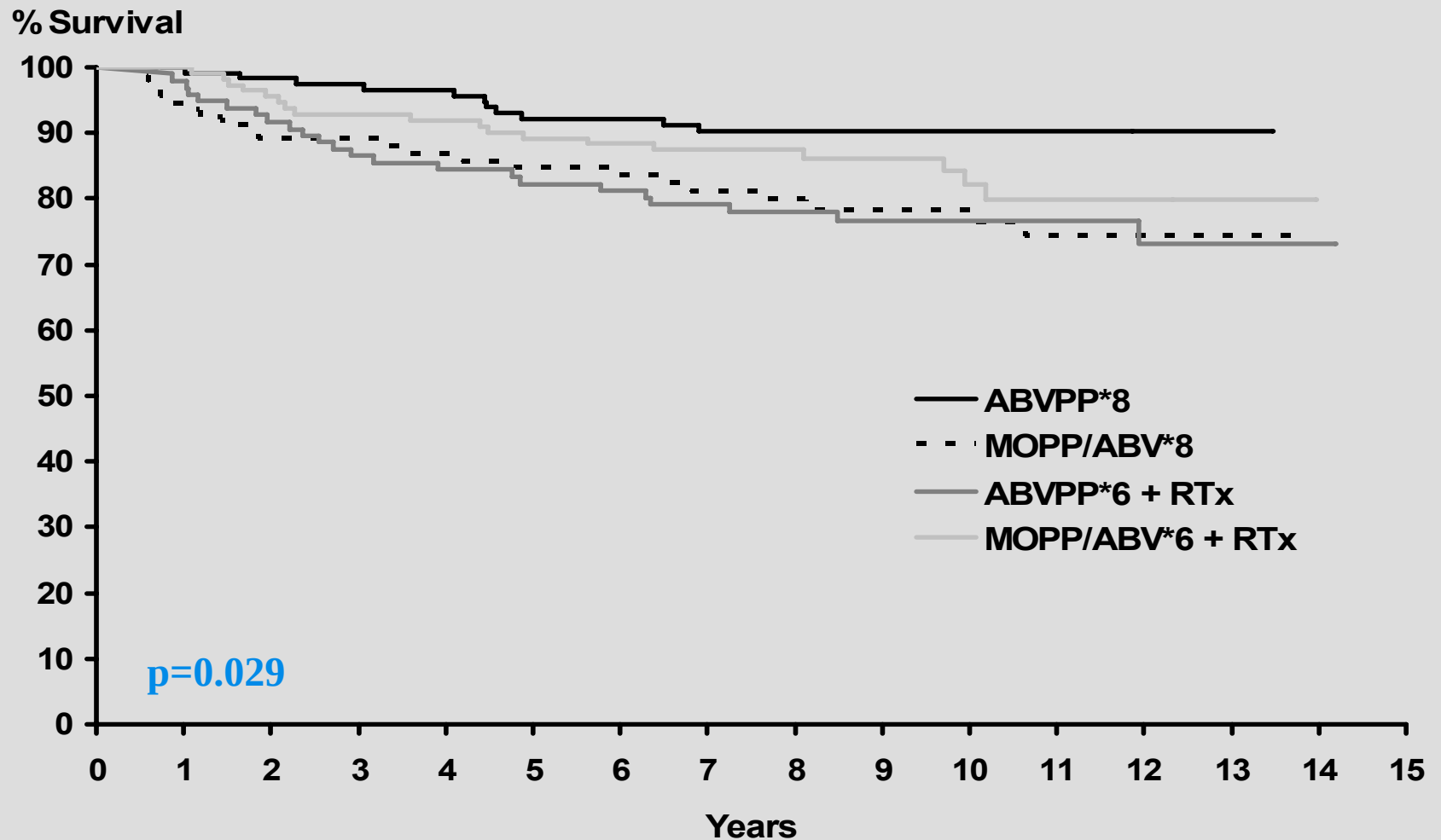
	ABVPP X8	ABVPP X6 + RT	M/A X8	M/A X6 + RT
10yr EFS	67 %	69 %	71 %	77 %
10yr OS	90 %	77 %	78 %	82 %

Fermé JCO 2006

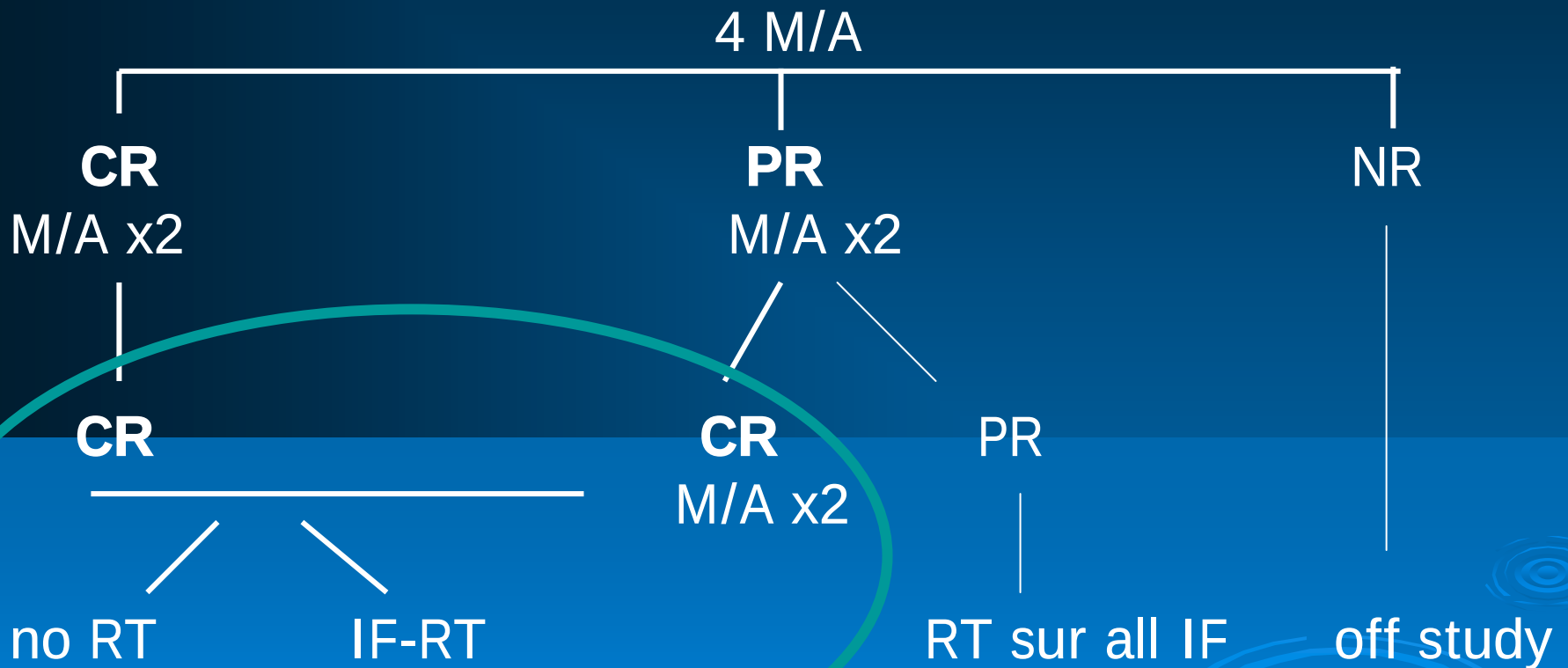
DFS selon Groupe de Trtt



Overall Survival selon Groupe de Trtt



essai H3-4 de l'EORTC



H 3 - 4 EORTC

Prognostic factors

Male sex albumine < 40g/l GB>15000

Stage IV age > 45 y lympho < 600

Hb < 10.5 g

5 y FFTF

IPI 0-2

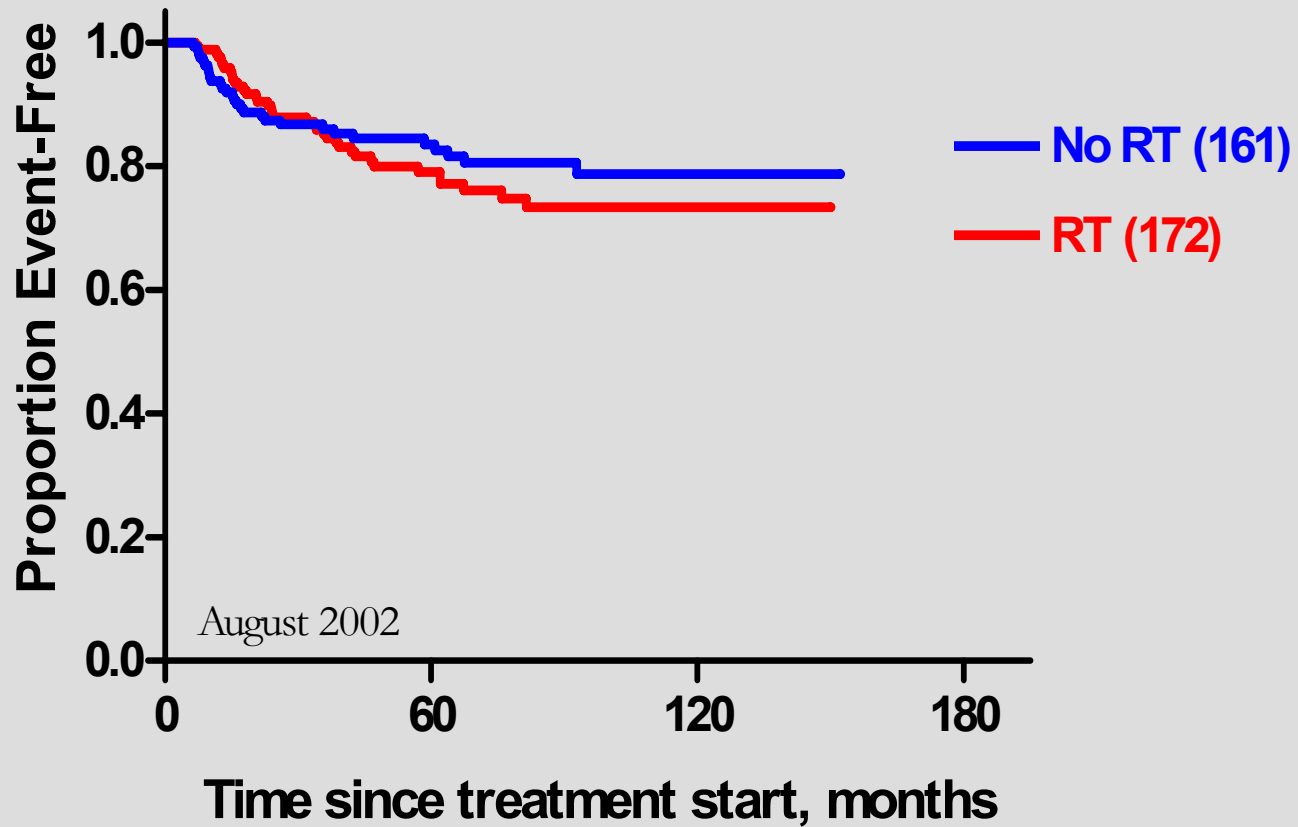
82 %

IPI 3 +

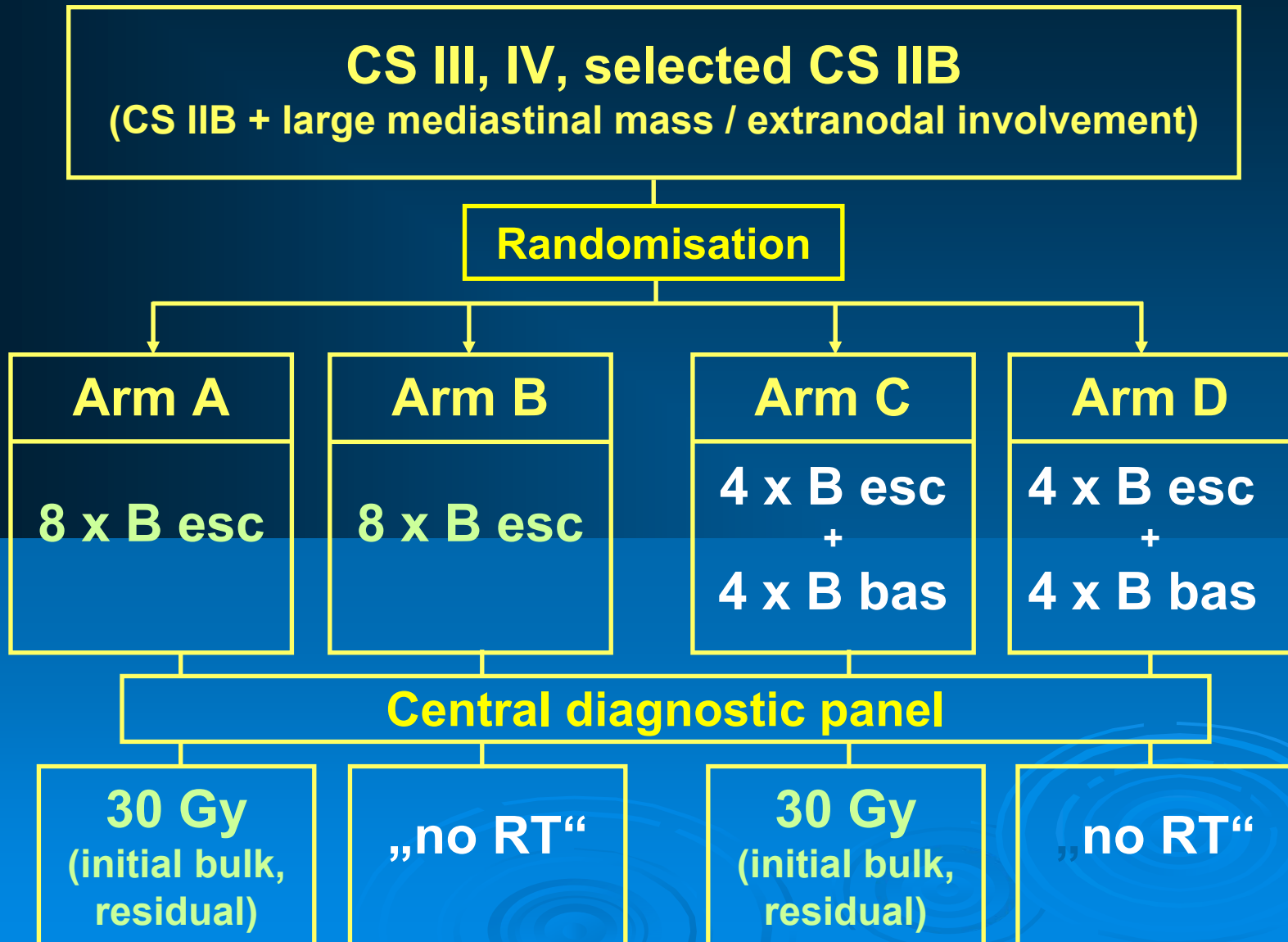
68 %

Aleman NEJM 2003

Event-Free Survival EORTC H34 trial

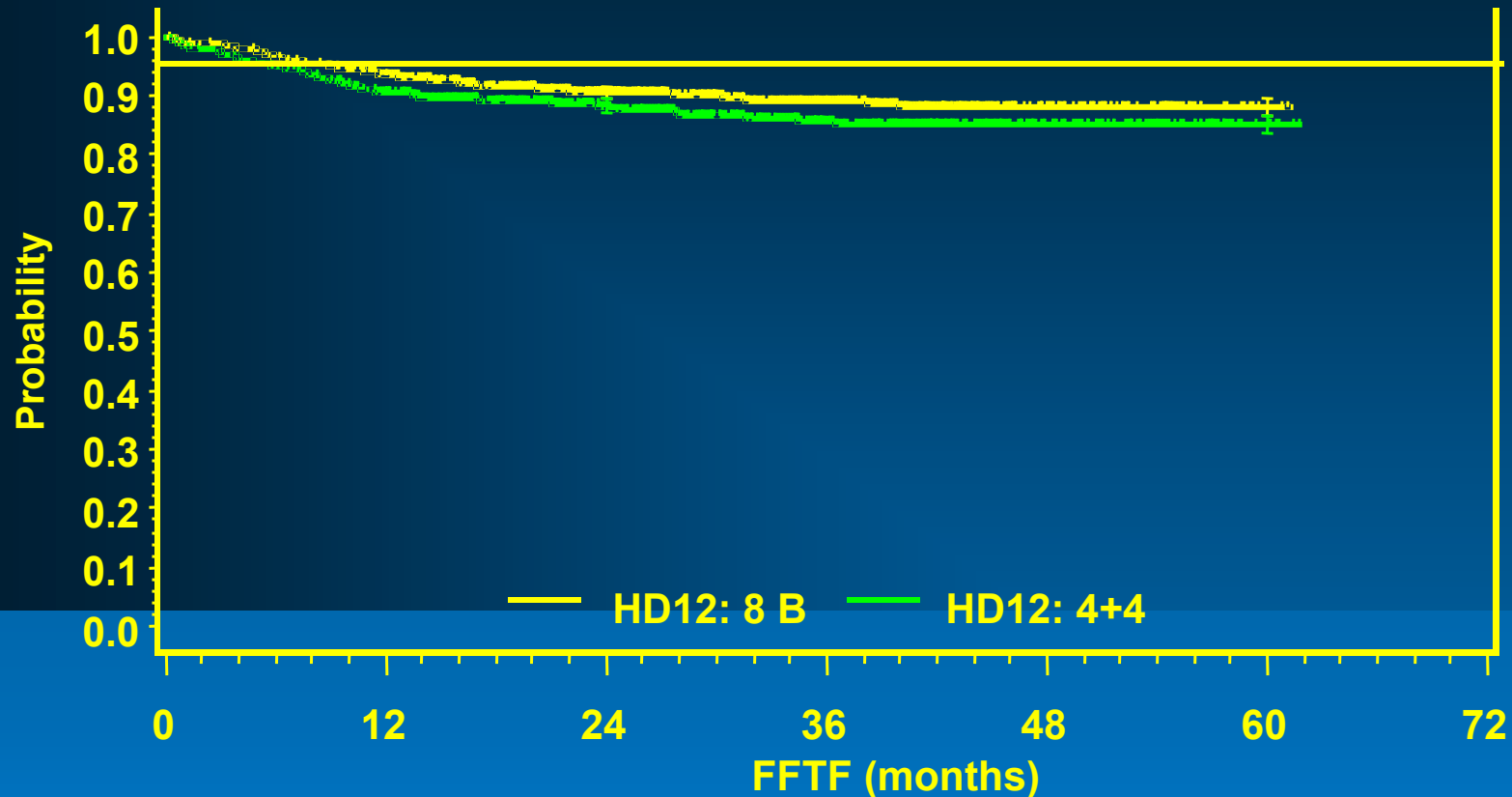


HD12 trial design



HD12 (7/2004): FFTF* - CT

Résultats HD 12 stades avancés



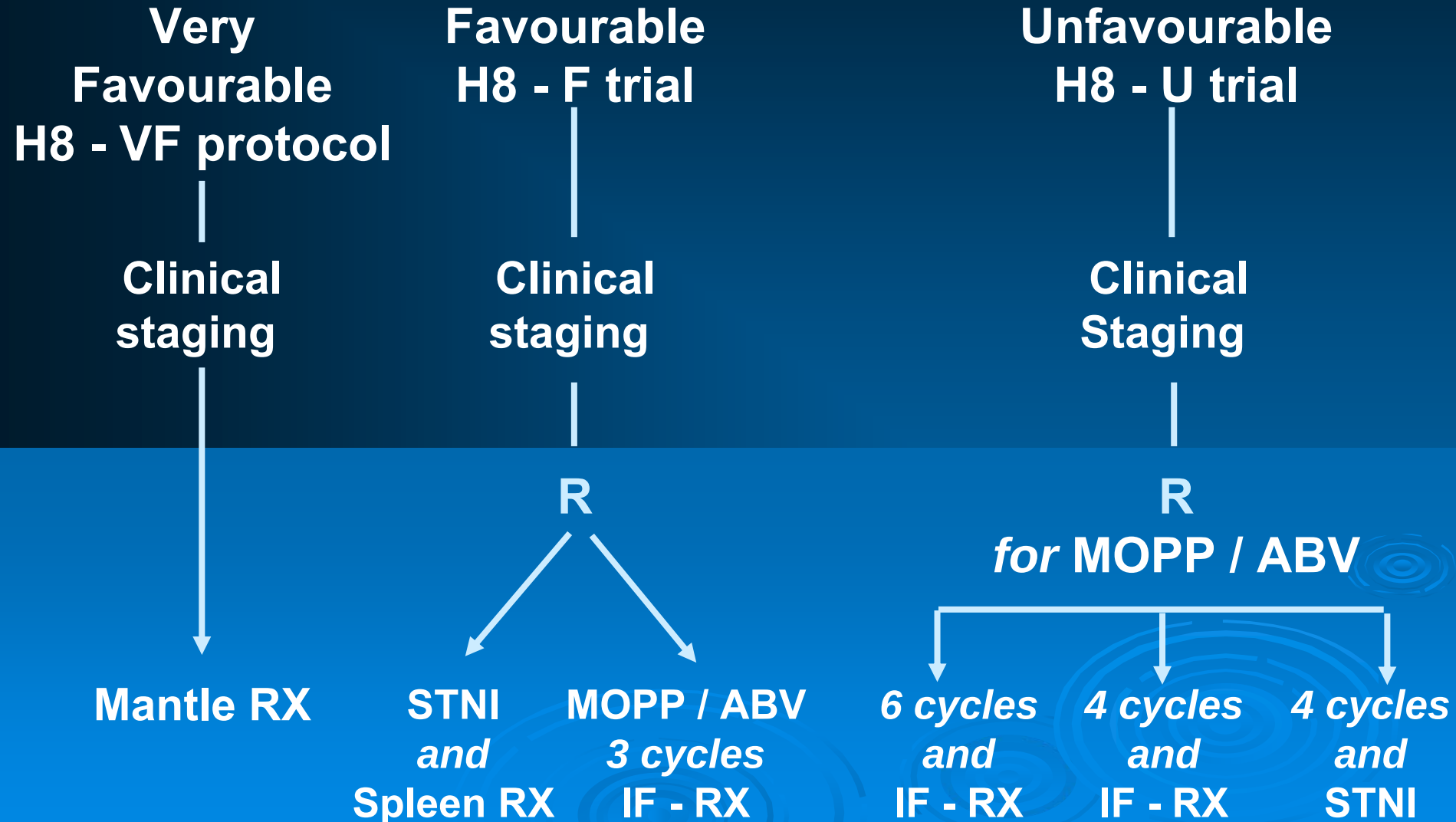
After 2 years:	8 Besk (A+B)	90,4	[88 – 93]
	4+4 (C+D)	88,1	[86 – 91]

N.B.: 10 % of patients received irradiation in „no RT“-arm!

Abandon du Mantelet/STNI dans les stades I/II susdiaphr.

- Le mantelet décrit en 1960 par Kaplan a d'abord vu sa dose diminuer de 40 à 36 gys
- Il est resté longtemps le traitement des stade IA très favorable mais s'est ensuite montré inférieur aux combinaisons CT + RT
- Il ensuite été abandonné au profit de l'irradiation des sites atteints

EORTC-GELA H8 trial: 1993 -1998



PROTOCOLE H8 UF

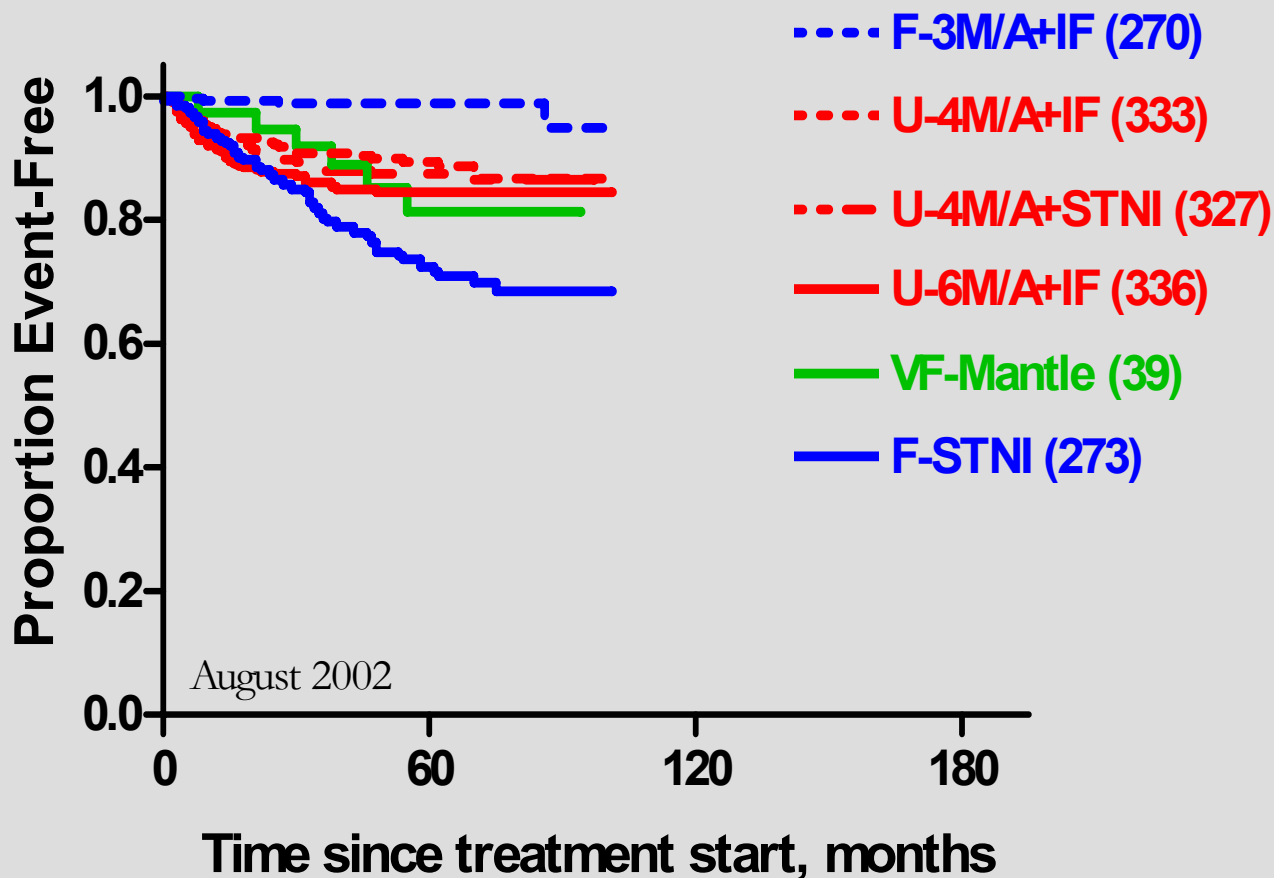
- 3 groupes randomisés au diagnostic
- (n = 995)
 1. 4 MOPP/ABV + STNI
 2. 4 MOPP/ABV + RT en IF
 3. 6 MOPP/ABV + RT en IF

PROTOCOLE H8 UF résultats

- RC et RCu en fin de traitement 89%
- EFS à 84% identique dans les 3 bras
- Survie à 94% identique dans les 3 bras

Résultats de mars 2000 présentés à l'ASH 2002 et confirmé avec un suivi médian de plus de 8 ans en 2005.

Event-Free Survival EORTC H8 trial



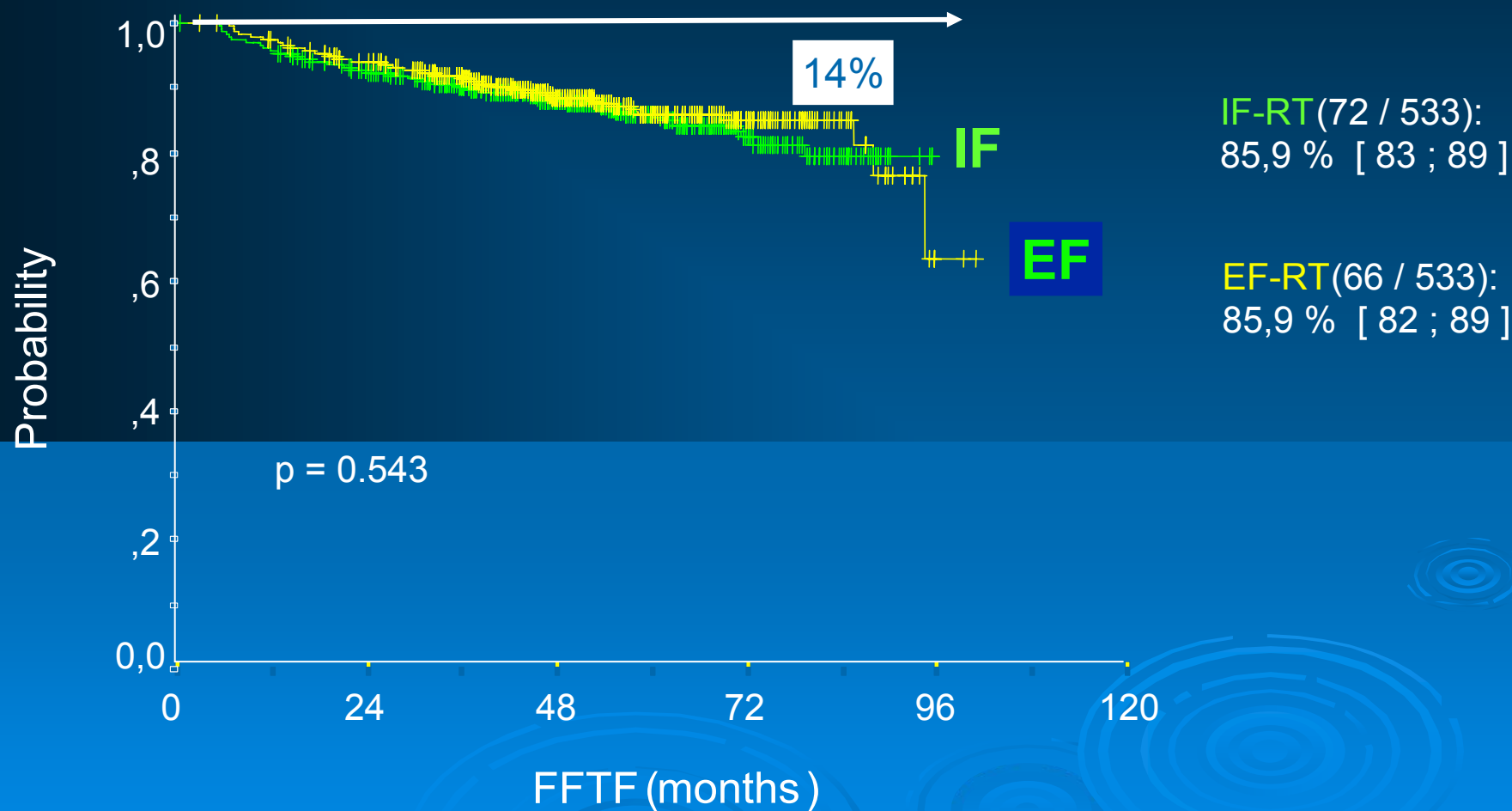
Protocole HD5 du GHLSG

- 1064 patients stades I/II favorables traités par COPP x 2 + ABVD x 2 et randomisés entre RT étendue ou focale à 30Gys
- Survie à 5 ans à 91 % et FFT à 83%
- Aucune différence entre les 2 bras mais plus de toxicité aigüe dans le bras RT étendue

Engert JCO 2003

HD8 trial - FFTF rates at 5 years

4 COPP/ABVD + IF/EF-RT



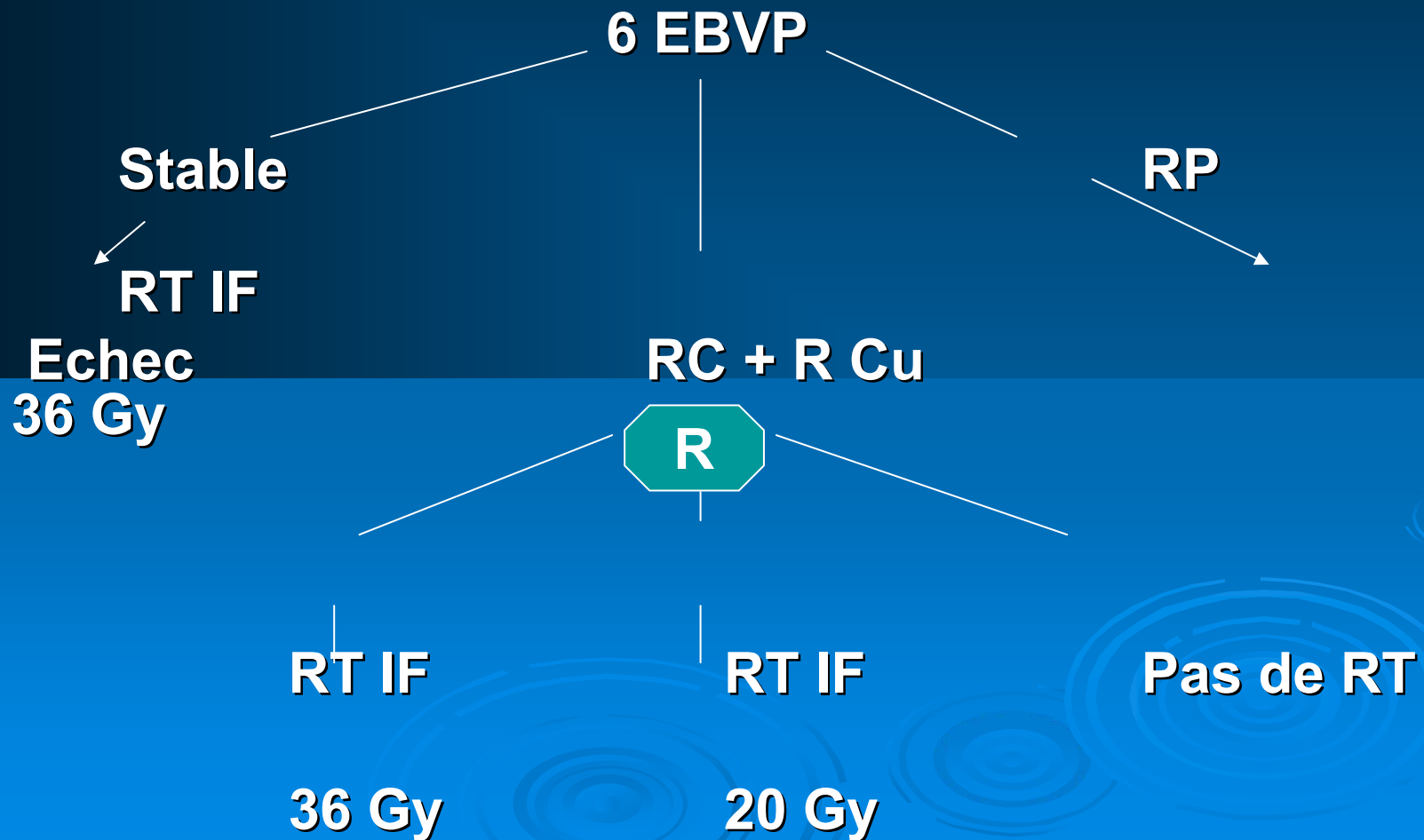
Diminution de la RT

- La seule irradiation des LH stades I/II sus diaphragmatique est celle des sites initialement atteints à une dose plus faible 30/36 grays et après réponse à la chimiothérapie

**Modalités appliquées depuis
1999**

ESSAI H9

Groupe Favorable



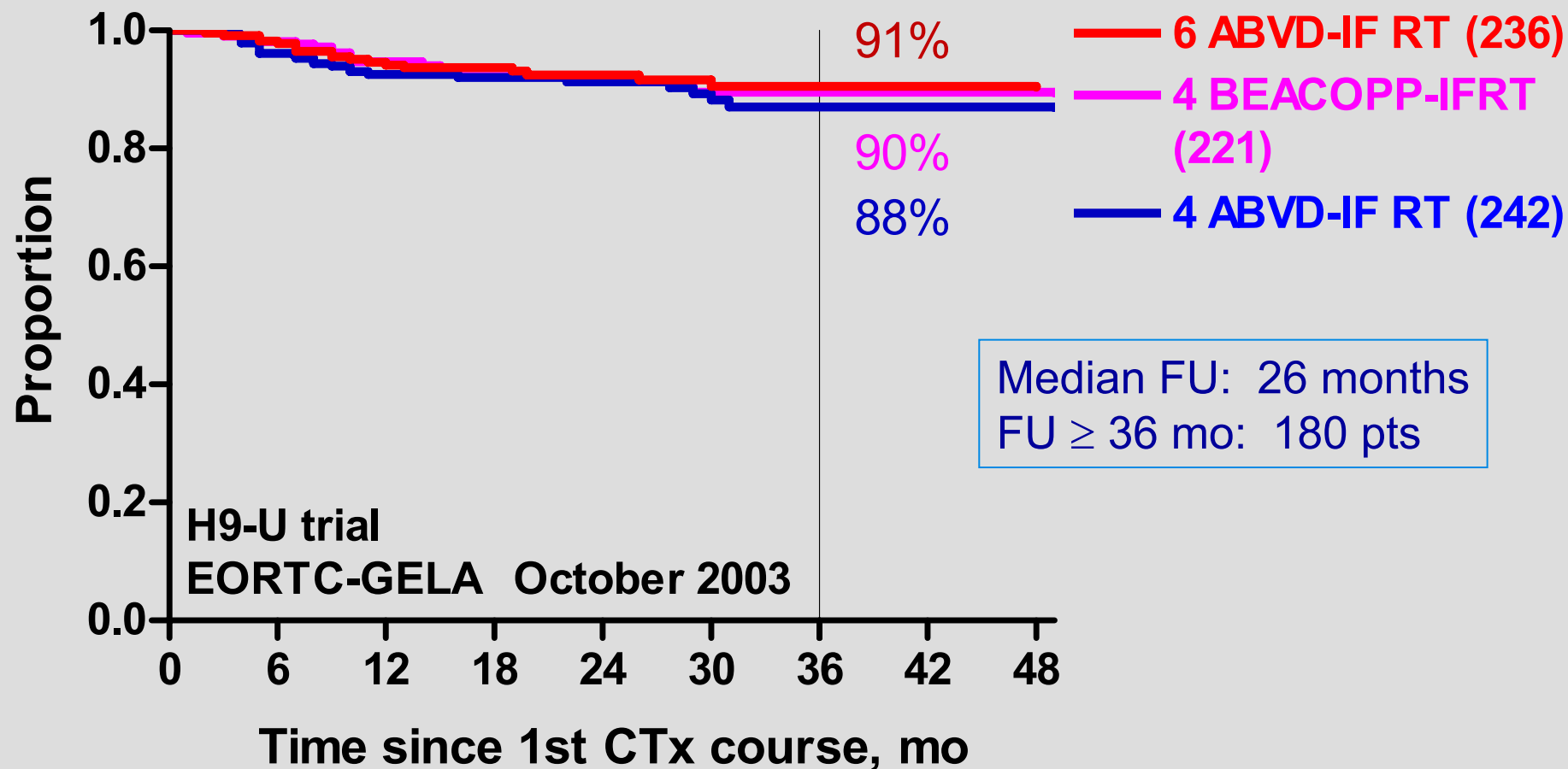
Résultats H9F (ASH 2005)

Traitement	N	EFS à 4 ans	Survie à 4 ans
6EBVP + RT IF 36gy	239	88%	98%
6EBVP + RT IF 20gy	209	85%	100%
6EBVP sans RT	130	69%*	98%
6EBVP + RT en RP	205	68%*	93%

Diminutions de la dose à 30 Gys

- Protocole H9 U (astades I /II avec un fc défavorable)
- Randomisation entre:
 - 4 ABVD + RT IF à 30 Gy
 - 6 ABVD + RT IF à 30 Gy
 - 4BEACOPP + RT IF à 30 Gy

Freedom From Treatment-Failure



chimiothérapie de référence

ABVD : chimiothérapie « gold » standard, reconnue dans les formes dites « advanced »

- ◆ supériorité des régimes avec doxorubicine sur le MOPP (Canellos, NEJM 1992)
- ◆ équivalence avec l'hybride, mais moindre toxicité (en particulier tumeurs secondaires) (Duggan, JCO 2003)

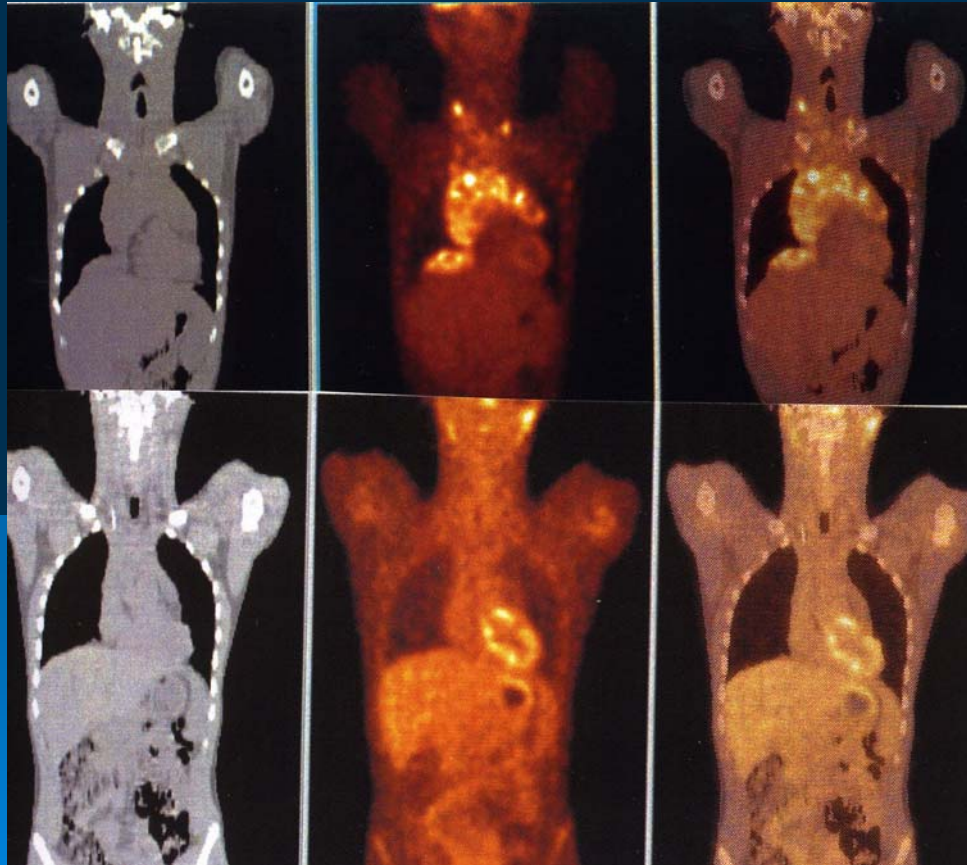
Recommandations GELA/EORTC

- Pour les stades I/II défavorables: 4 ABVD + RT IF à 30 grays
- Pour les stades I/II favorables: 3 ABVD + RT IF 30Gys

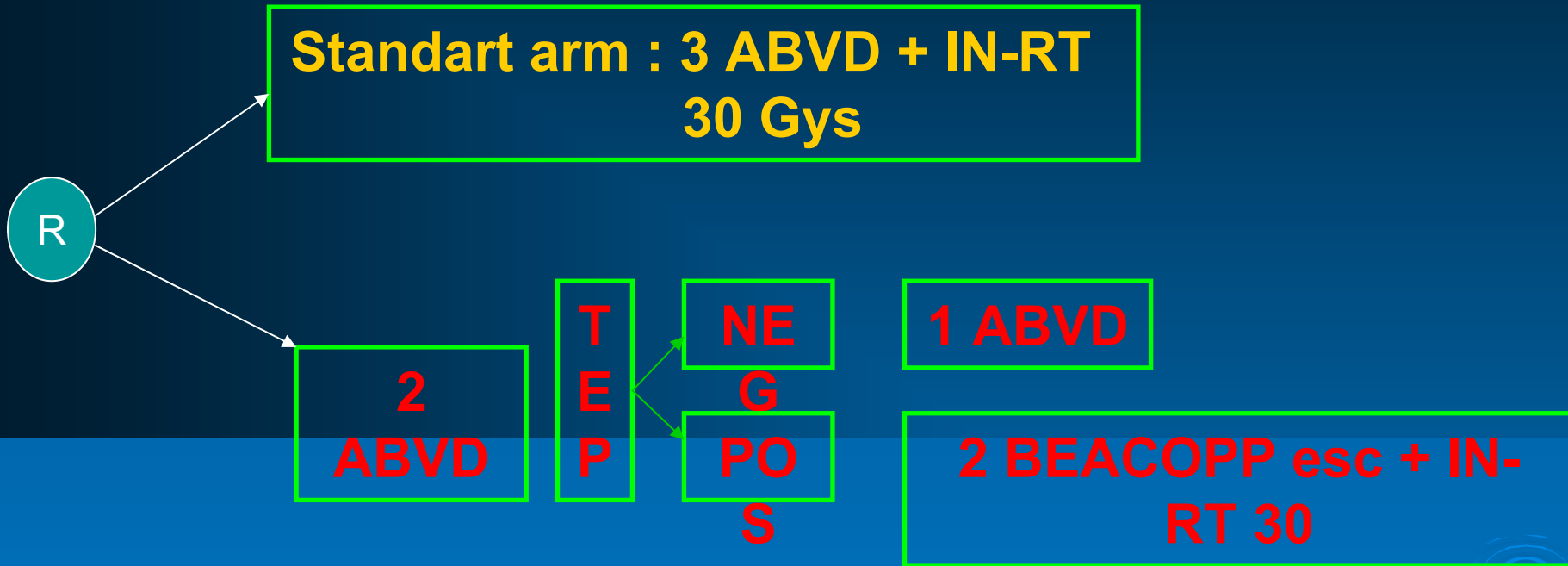
TEP avant et après traitement Hodgkin

➤ avant

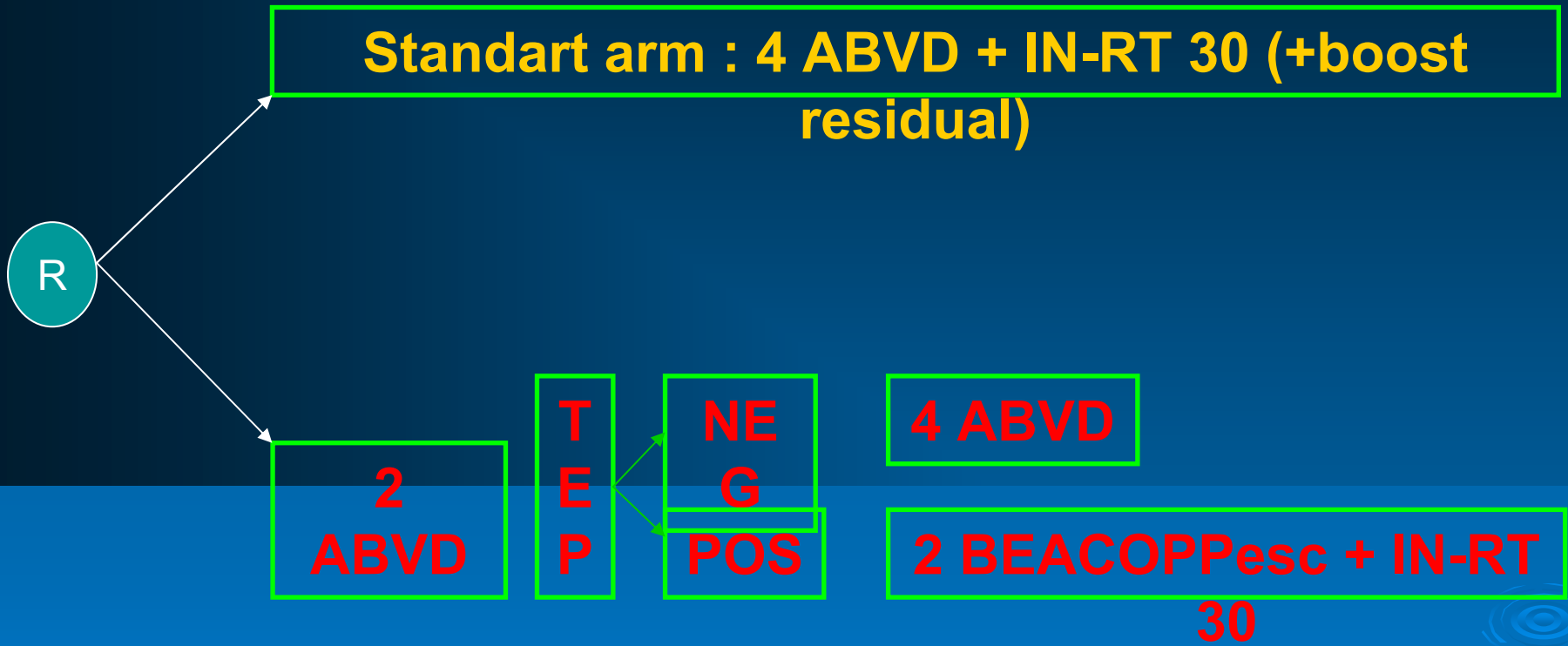
4 BEACOPP



THE GELA CONSENSUS :H10F



THE GELA CONSENSUS : H10U



Lymphome de Hodgkin

Strategies futures

4. Adapter le traitement aux particularités de la génétique moléculaire et trouver des molécules spécifiques

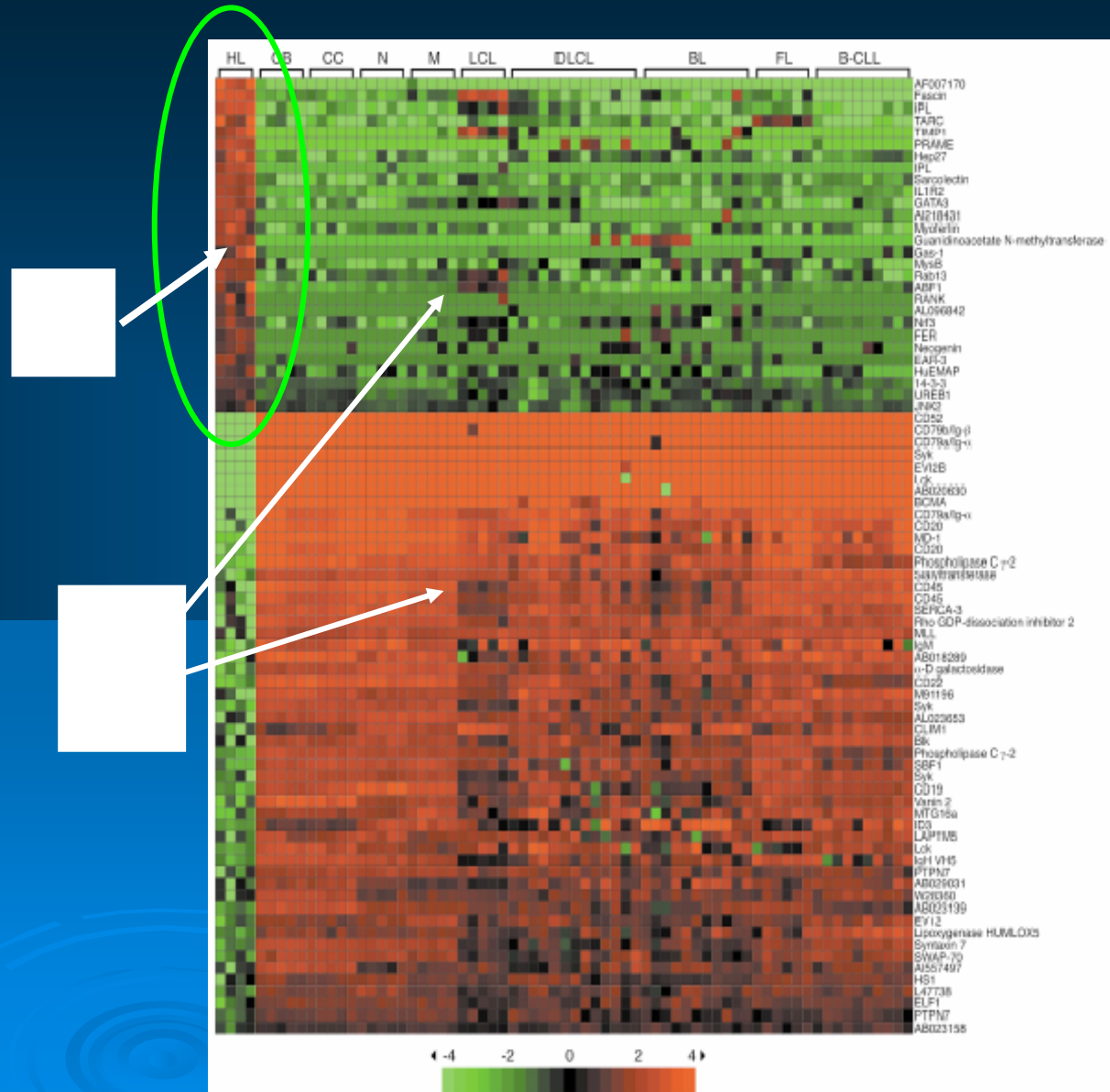
Identification de cibles moléculaires

Genes
spécifiques du
Hodgkin
dérégulés:

- Fascin
- TARC
- GATA3
- RANK
- FER....

RNA-CHIP analysis
(U95A): Identification of
H-RS specific genes

Küppers et al., JCI 2003



Approches thérapeutiques ciblées dans le Hodgkin

1. Anticorps

- Anti-CD20 : Popema
- Anti-CD30 : formes classiques
- Anti CD40

2. petites molécules protéiques

- modulation transcriptionnelle (NFkB)
- Inhibition des signaux antiapoptotiques

3. Transfert actif de cellules T

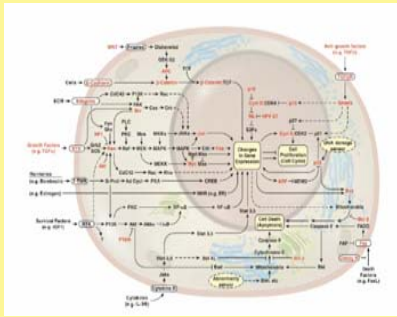
- cell T cytotoxiques antiEBV

4. Oligonucleotides antisens (STAT3)

Resultats AC anti CD30 et Hodgkin

- AC seuls peu efficaces < 20% de réponse
- AC couplés à la ricine: idem
- AC bispécifiques (CD 16 ou CD64): 1 RC dans chaque étude de durée brève
- AC couplé à l'iode 131: 1RC/22 durant 5 mois

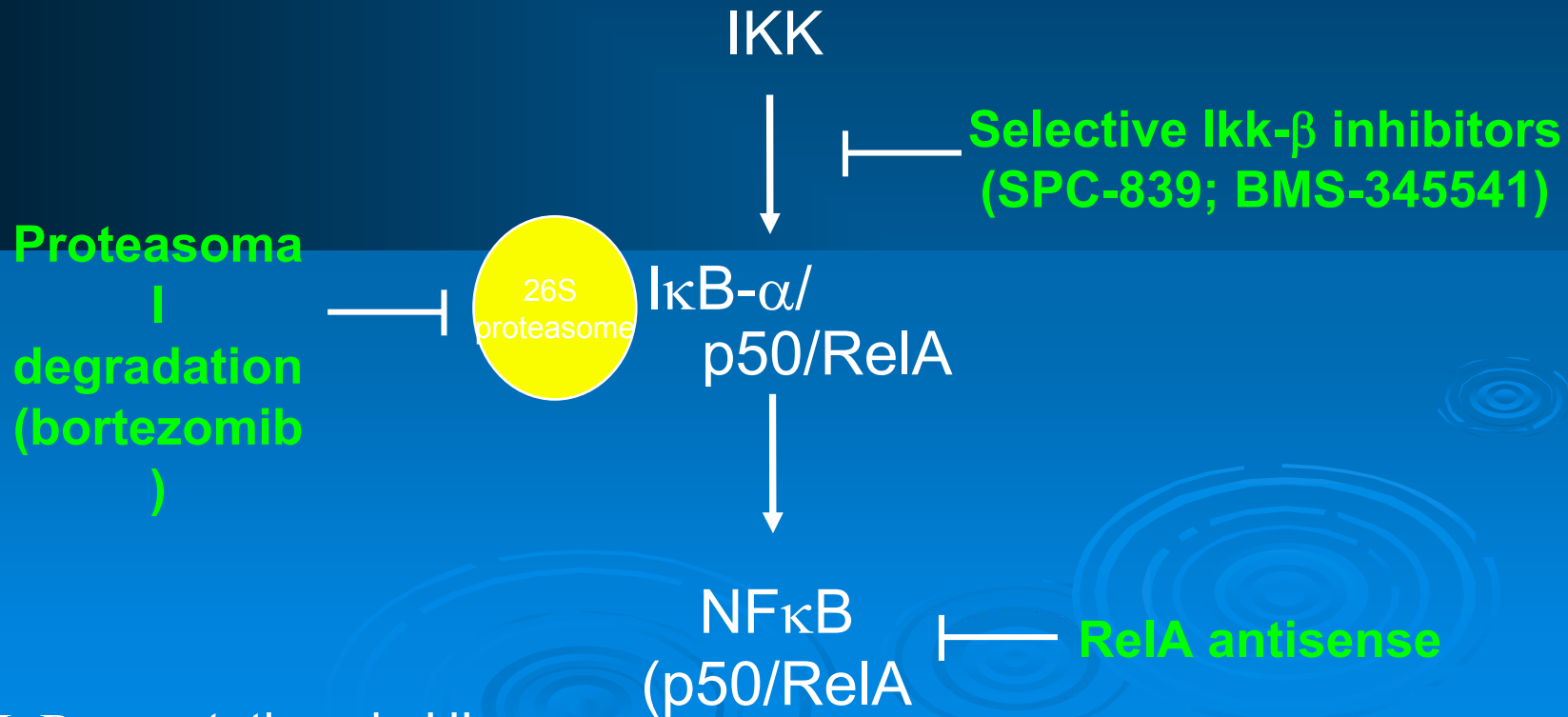
L'avenir repose sur des associations avec la chimiothérapie



NF κ B

Approches moléculaires Hodgkin

Classical
NF κ B pathway



remember: I κ B- α mutations in HL

BORTEZOMIB et HODGKIN

- Induction d'apoptose sur des lignées cellulaires
- Essai sur 14 patients en rechute de Hodgkin classique ayant reçu au moins 2 lignes et une autogreffe (n = 13)
- Résultats 1RP/14 de faible durée
- Conclusion: pas d'efficacité seul mais il faudrait tester association à la doxorubicine

Traitement du Hodgkin

- 1 traitement adapté aux facteurs pronostiques initiaux
- 2 traitement adapté à la réponse thérapeutique (TEP scan)
- 3 thérapies moléculaires: les petites molécules inhibitrices semblent les plus prometteuses
- 4 la place des AC en association reste à définir