

**LYMPHOMES HODGKINIENS**

**FACTEURS PRONOSTIQUES**

**DES HEMATOLOGIE CLINIQUE**

**23 Novembre 2006**

## POURQUOI DES FACTEURS PRONOSTIQUES?

**GRANDE VARIABILITÉ DANS L'HISTOIRE NATURELLE  
DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE DE HODGKIN NON  
TRAITÉS. RÉPONSE AU TRAITEMENT DIFFÉRENTES.**

**PRÉVOIR L'ÉVOLUTION DU PATIENT PROBABLE DU  
PATIENT**

**GUIDER LES TRAITEMENTS.**

**COMPARER LES RÉSULTATS DES DIFFÉRENTES  
STRATÉGIES**

**COMPARER LES RÉSULTATS DES SÉRIES PUBLIÉES**

## QUELS FACTEURS PRONOSTIQUES ?

### FACTEURS STATIQUES

#### - Facteurs liés à l'hôte

Age

Performans status

Sexe

#### - Facteurs liés à la tumeur

Stade

Sous-type histologique

Marqueurs biologiques

### FACTEURS

- AU DIAGNOSTIC

- A LA RECHUTE

### FACTEURS DE REPONSE AU TRAITEMENT

# FACTEURS PRONOSTIQUES AU DIAGNOSTIC

## HISTORIQUE

### STADIFICATION D'ANN ARBOR

1832     **Thomas Hodgkin** décrit les ganglions « anormaux » (Londres)

1950     **Vera Peters** décrit 3 stades cliniques

Stade I: un site ou un territoire ganglionnaire

Stade II: deux ou trois régions lymphoïdes contigües

A - Signes Généraux

B + Signes Généraux

Stade III:  $\geq 2$  régions distinctes

1964     **Henry S Kaplan** Stade III remplacé par:

Stade III:  $\geq 2$  régions distinctes de part et d'autre du diaphragme

Stade IV Atteinte viscérale

1971      **Ann Arbor**      (Workshop, Michigan)

Stade I	Atteinte d'une aire gg sus ou sous diaphragmatique
Stade II	Atteinte de plusieurs aires gg du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte de plusieurs aires gg de part et d'autre du diaphragme
Stade IV	Atteinte viscérale à distance d'une aire gg (Atteinte pulmonaire, osseuse, médullaire)
+E	Atteinte viscérale contigüe à une aire gg
+A	Absence de SG
+B	Présence de SG

# AVANTAGES ET INSUFFISANCES DU CLASSEMENT D'ANN ARBOR

H. S. Kaplan. Hodgkin's disease, 2<sup>nd</sup> edit (1981)

Simple et reproductible

La survie diminue du stade IA au stade IVB à 5 ans

Years	All	IA	IIA	IB-IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
	1038	140	355	127	127	158	40	91
5 ans	80.5	91.1	91.7	78.4	83.7	60.4	78.7	48.4
10 ans	66.5	79.4	76.5	63.7	65.1	47.6	-	37.2

Mais à 10 ans, on peut effectuer un regroupement en 3 classes

# NECESSITER DIDENTIFIER DAUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES POUR LES STADES LOCALISES

Objectif/ Distinguer les stades localisés favorables des stades localisés défavorables

M. Tubiana et al, Blood 1989, 73:47-56

CS I & II 4 essais (1964-1987) 1579 patients

**Table 2. Prognostic Factors in CSI and II Hodgkin's Disease**

Indicator	RR for Relapse	RR for Survival
Sex (F/M)	1/1.37 ( $P = .006$ )	1/1.49 ( $P = .0098$ )
Age		
<40	1	1
≥40	1.20 (NS, $P = .20$ )	2.86 ( $P < .0001$ )
A-ESR < 50 or B-ESR < 30	1	1
A-ESR ≥ 50 or B-ESR ≥ 30	2.02 ( $P < .0001$ )	1.29 (NS, $P = .11$ )
Histology		
LP-NS	1	1
MC-LD	1.15 (NS, $P = .30$ )	1.68 ( $P = .0006$ )
Lymph node areas involved		
I	1	1
II <sub>2</sub>	1.29 ( $P = .10$ )	1.32 ( $P = .12$ )
II <sub>3</sub>	1.88 ( $P = .0004$ )	1.10 ( $P = .69$ )
II <sub>4+</sub>	2.43 ( $P < .0001$ )*	2.22 ( $P = .0054$ )†
Mediastinal involvement		
No	1	1
Yes	0.93 (NS, $P > .50$ )	0.89 (NS, $P > .50$ )

## NECESSITE D'IDENTIFIER D'AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES POUR LES STADES AVANCES

Le groupe avancé (traditionnellement IIIB-IV) se trouvant augmenté par les cas défavorables des stades localisés.

**Hasenclever D et al, The New England J Med, 1998**

1998: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease.

1618 patients stade avancé

7 facteurs pronostiques identifiés:

**Age > 45 ans, Sexe masculin, Stade IV**

**Albumine < 40 g/l, Hémoglobine < 105 g/l**

**Leucocytose  $\geq 15.10^9/l$ , Lymphocyte <  $0.6.10^9/l$  ou < 8% GB**

<u>Nb Facteurs</u>	<u>FFP à 5 ans (%)</u>	<u>Survie 5 ans (%)</u>
0	84±4	89± 2
1	77±3	90 ±2
2	67±2	81± 2
3	60±3	78± 2
4	51±4	61± 4
≥5	42±5	56±5

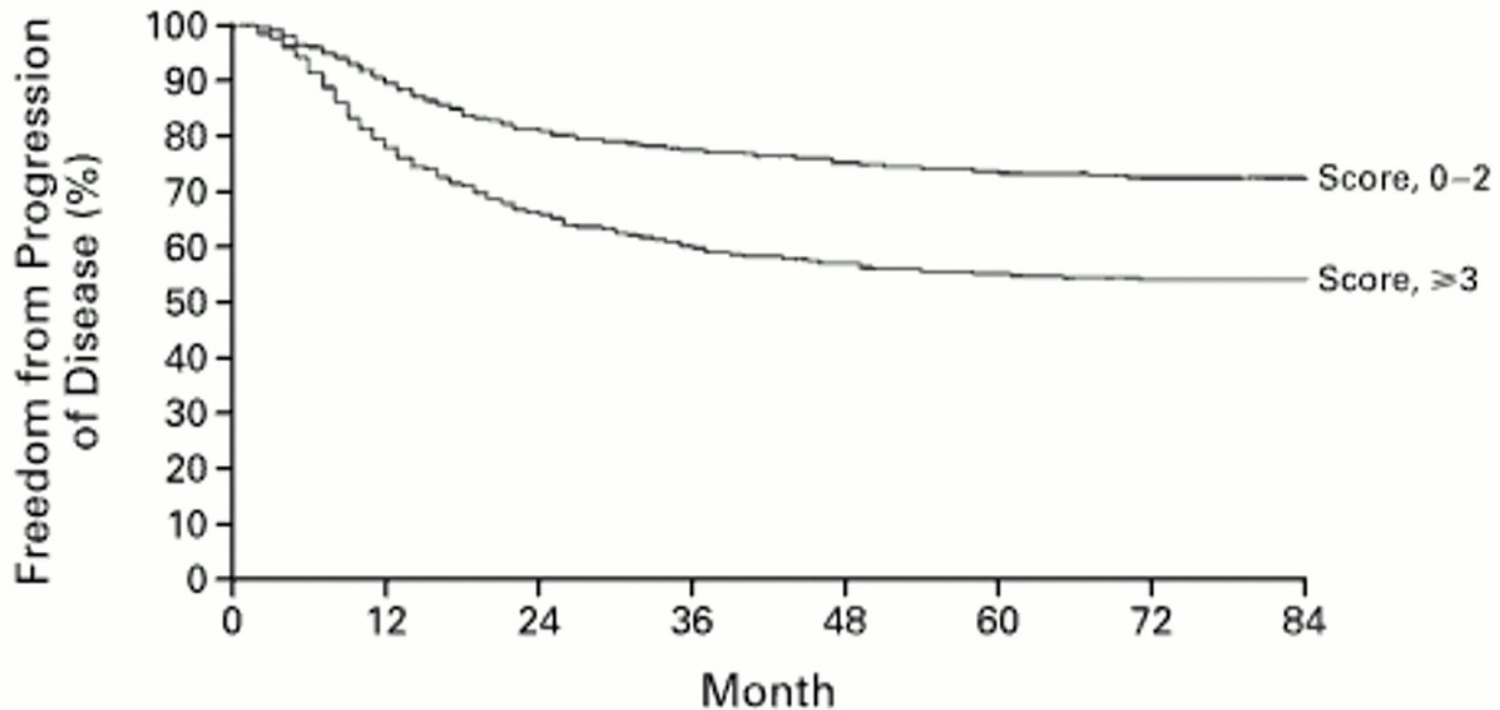


IPS : 2 groupes pronostiques, pour les stades avancés, à faible risque et à haut risque

Hasenclever & Diehl NEJM 1998;339:1506

Score 0-2 : 58% des pts      FFP 74%                      Survie 86%                      (5 ans)

Score 3+ : 42% des pt      FFP 55%                      Survie 70%                      (5 ans)



# FACTEURS PRONOSTIQUES:UNE MULTITUDE

	SNLG Proctor, 1991	CH-SBH Lister, 1988	MSKCC Straus 1990	EBMT Carella, 1991
AGE	+	+	+	
STADE	+	+		+
Sexe		+		
IMT>0.45			+	+
Bulk>10 cm	+			
Att inguinale			+	+
BOM+		+	+	
Hémoglobine	+			
Hématocrite			+	+
LDH			+	+
Lymphocytes	+	+		

Proctor SJ, Eur J Cancer 1991; Wastgaff J, BR J Cancer 1988;  
Straus DJ, J Clin Oncol, 1990; Carella AM, Bone Marrow Transpl, 1991

1991: Index de Proctor (Proctor SJ et al, Eur J Cancer, 1991)

$\text{Index} = 1.5858 - 0.0363\text{Age} + 0.005\text{Age}^2 + 0.0683\text{Stade} - 0.086 - 0.0587\text{Hb}$

Quatre groupes: <0; 0-0.3; 0.3-0.5; >0.5

## FACTEURS PRONOSTIQUES / QUEL IMPACT?

	FFS	OS
<b>AGE</b> (>40 ou 45 ans)	+	+
<b>SIGNES GENERAUX</b>	+	+
<b>SEXE Masculin</b>	+/-	+/-
<b>EXTENSION</b>		
<b>STADE I-II/ -III-IV</b>	+	+
<b>NB DE TERRITOIRES GANGLIONNAIRES</b>	+	+
Nombre de viscères	+	+/-
<b>VOLUME TUMORAL</b>		
Masse médiastinale IMT > 0.33	+	+/-
Masse non médiastinale (5 à 10cm)	+/-	+/-

Proctor SJ, Eur J Cancer 1991; Wastgaff J, BR J Cancer 1988;  
Straus DJ, J Clin Oncol, 1990; Carella AM, Bone Marrow Transpl, 1991

# TROIS GROUPES PRONOSTIQUES DEFINIS PAR LES GROUPES COOPERATEURS

**EORTC/GELA**

**GSHG**

**IPS**

## FAVORABLE

Age < 50 ans  
et Stade I-II  
et IMT < 0.33  
et < 3 aires gg  
et VS < 50 si SG-  
ou VS < 30 si SG

Age 18-65 ans  
et Stade I-II  
et IMT < 0.33  
et < 2 aires gg  
et VS < 50 si SG-  
ou VS < 30 si SG

## INTERMEDIAIRE

Autres Stade I-II

Autres Stade I-II  
sauf Stade IIB  
et IMT  $\geq$  0.33  
et/ou extranodal att.

## DEFAVORABLE

Stade III-IV

Stade IIB  
et IMT > 0.33  
Stade III-IV

Bas risque: 0-2  
Haut risque  $\geq$  3

# INCONVENIENTS DES REGROUPEMENTS PRONOSTIQUES ACTUELS

Aux 2 critères d'Ann Arbor s'ajoutent une dizaine de facteurs pronostiques

Leur choix ne découlent pas d'études multivariées

Très peu influencent la survie globale

La simplification recherchée d'une division en trois groupes est compromise par les critères choisis et par la subdivision des stades avancés

Pas de consensus des différents groupes coopérateurs

Les stades avancés des uns ne sont pas ceux des autres.

## NECESSITE D'ETABLIR UN SCORE SIMPLE: LE PSS

Analyse de 955 patients traités par CT+ RDT stade IA à IVB (GOELAMS) de 1981 à 1996

### 4 facteurs pronostiques identifiés en analyse multivariées

Caractéristiques initiales	Patient	Univariate analysis			Multivariate analysis	
		OS % (SE)	HR	p	HR	p
<b>Age</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
<40 years	679	90.6 ± 1.147	1		1	
≥ 40 years	276	68.8 ± 2.93	3.62		3.38	
<b>Number of lymphoid areas</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
1-2	472	90.9 ± 1.36	1		1	
3-4	317	83.9 ± 2.19	2.15		1.69	
≥ 5	166	66.2 ± 3.74	4.62		2.86	
<b>Visceral sites</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>0.006</b>
No	824	87.7 ± 1.18	1		1	
Yes	131	63.3 ± 4.39	3.57		1.74	
<b>Constitutional symptoms</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>0.003</b>
No	609	90.7 ± 1.22	1		1	
Yes	346	73.1 ± 2.46	3.36		1.80	

# LE PSS, UN SYSTÈME DE SCORE PRONOSTIQUE EN TROIS CATÉGORIES

Ces 4 variables auxquelles sont attribuées une valeur permettent d'établir un score.

		Valeur
Age	<40 ans	0
	≥40 ans	1
Nombre de territoires lymphoïdes	≤2	0
	3-4	1
	≥5	2
Viscères non contigus	aucun	0
	≥1	1
Signes généraux	Absents	0
	Présents	1

## Score

Addition des valeurs  
attribuées à chaque variable  
6 scores: min 0, max 5

# LE PSS, UN SYSTÈME DE SCORE PRONOSTIQUE EN TROIS CATÉGORIES

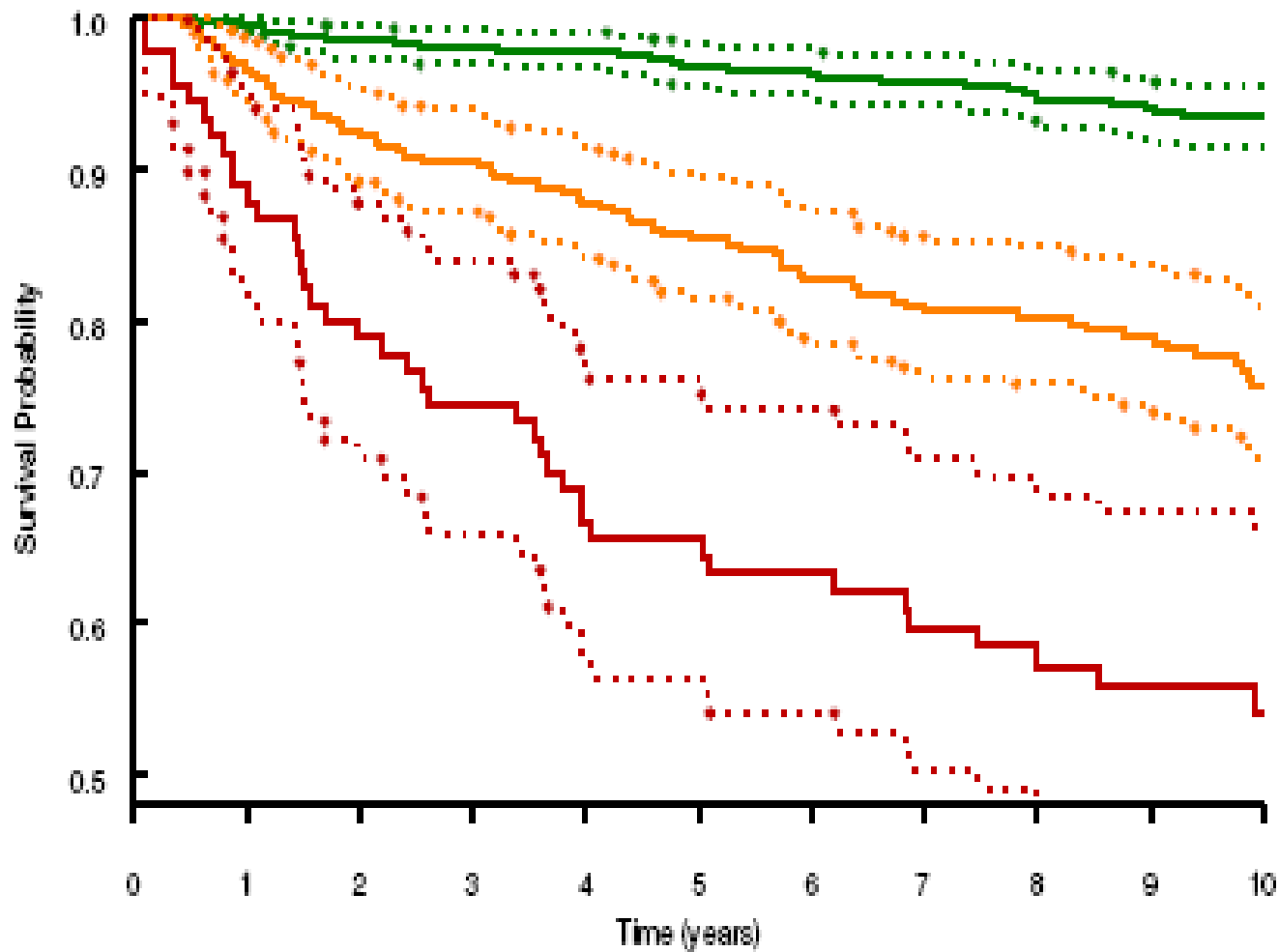
On peut ainsi définir trois groupes en fonction du score:

**SCORE 0 OU 1 : GROUPE FAVORABLE**

**SCORE 2 OU 3 : GROUPE INTERMÉDIAIRE**

**SCORE 4 OU 5 : GROUPE DÉFAVORABLE**





FAVORABLE

INTERMEDIAIRE

AVANCE

PSS: UN SCORE QUI INFLUENCE LA SURVIE GLOBALE

## CONCLUSIONS

Stadification d'Ann Arbor toujours utile mais insuffisante

Beaucoup de facteurs identifiés influençant l'EFS mais pas la SG

Pas de consensus comme le FLIPI ou IPI donc des définitions de groupes F/I/A très inhomogènes

Difficulté de comparer les résultats de la littérature

A retenir

**AGE**

**ATTEINTE VISCERALE**

**NOMBRE DE TERRITOIRES GANGLIONNAIRES**

**SIGNES GENERAUX**

**PSS** Vers une homogénéisation des groupes pronostiques?

Ne pas méconnaître les facteurs de réponse au traitement