



RENCONTRE DES PHARMACIENS DE LA REGION CENTRE EN ONCOLOGIE

Monographie

Lymphome de Hodgkin *Pathologie, traitement, actualités*



Dr Emmanuel Gyan
Maître de Conférences – Praticien Hospitalier
Service d'hématologie et thérapie cellulaire
CHU de Tours



Découverte

ON SOME
MORBID APPEARANCES
OF
THE ABSORBENT GLANDS
AND
SPLEEN.
BY DR. HODGKIN.
PRESENTED
BY DR. R. LEE.

READ JANUARY 10TH AND 24TH, 1832.

THE morbid alterations of structure which I am about to describe are probably familiar to many practical morbid anatomists, since they can scarcely have failed to have fallen under their observation in the course of cadaveric inspection. They have not, as far as I am aware, been made the subject of special attention, on which account I am induced to bring forward a few cases in which they have occurred to myself, trusting that I shall at least escape severe or general censure, even though a sentence or two should be produced from some existing work, couched in such concise but expressive language, as to render needless the longer details with which I shall trespass on the time of my hearers.

Med Chir Trans. 1832; 17: 68–114.



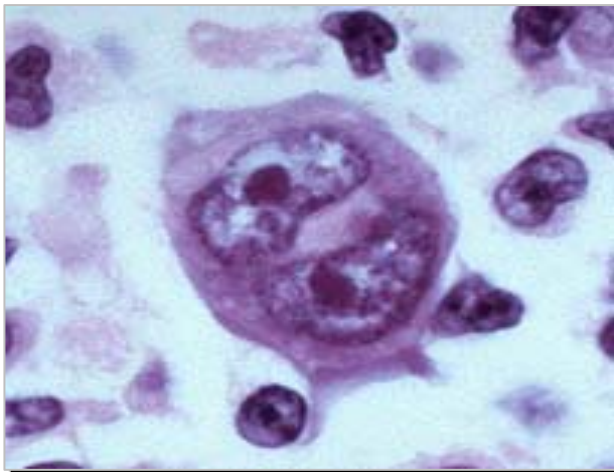
Source : Wikipedia

(1798 – 1866)

- Sir Thomas Hodgkin, médecin et anatomo-pathologiste
- Première description du lymphome hodgkinien en 1832 (7 cas autopsiques décrivant adénopathies superficielles et profondes, splénomégalie, atteinte hépatique)
- Autres contributions à la médecine:
 - Intégration de l'anatomo-pathologie dans le raisonnement clinique
 - Forme biconcave du globule rouge
 - Médecine préventive

Maladie de Hodgkin

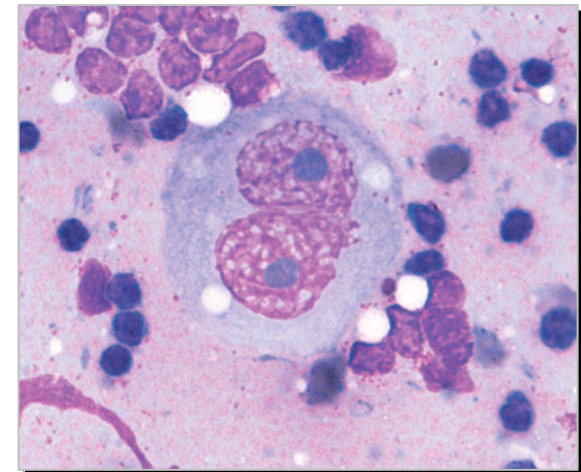
Affection maligne du tissu lymphoïde caractérisée par la présence d'une anomalie anatomo-pathologique particulière : la cellule de *Reed-Sternberg*



Source : stanford.edu

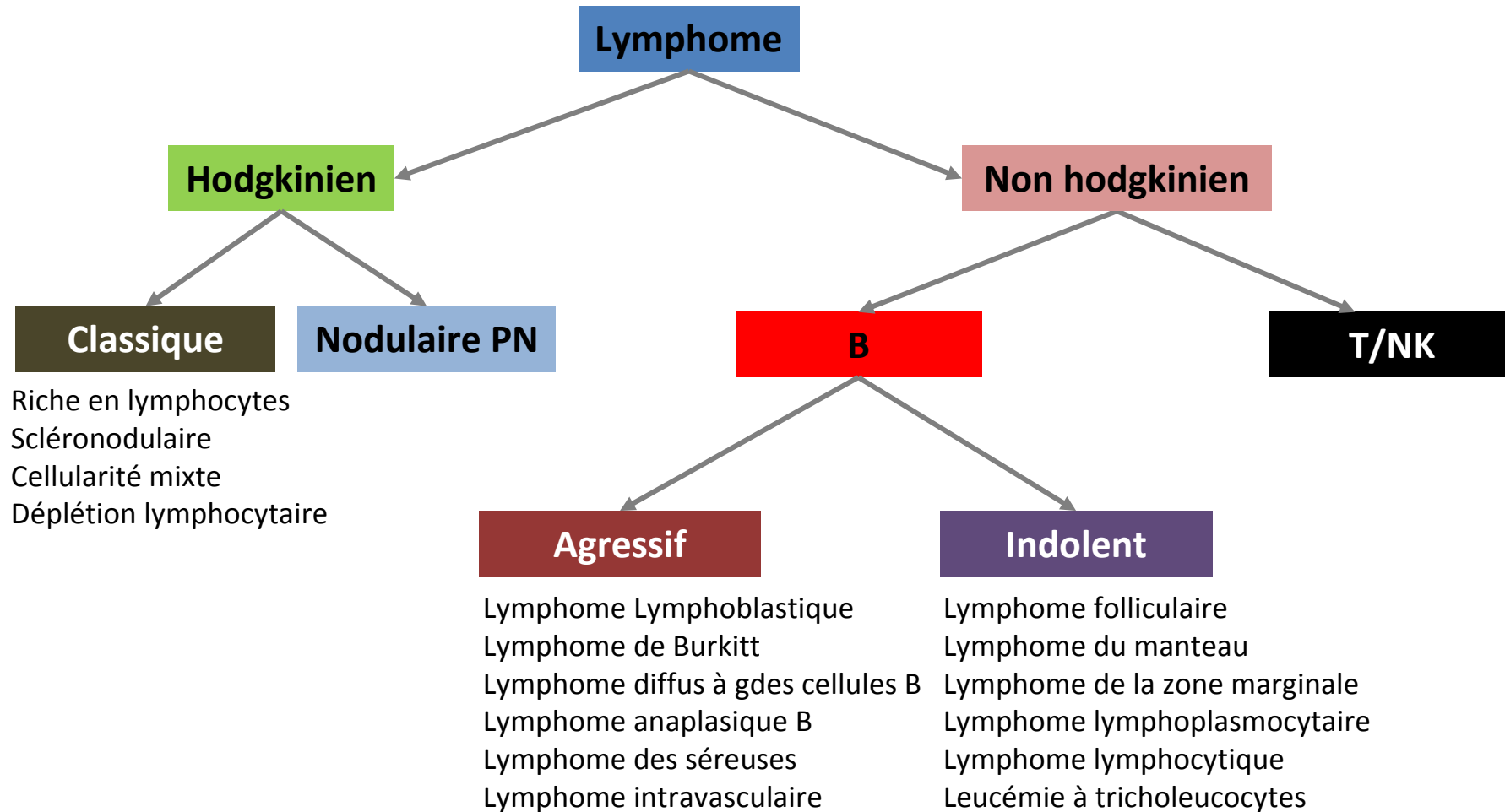


Source : <http://library.med.utah.edu>



Colorado et al., Am J Clin Pathol 2010;133:83-91

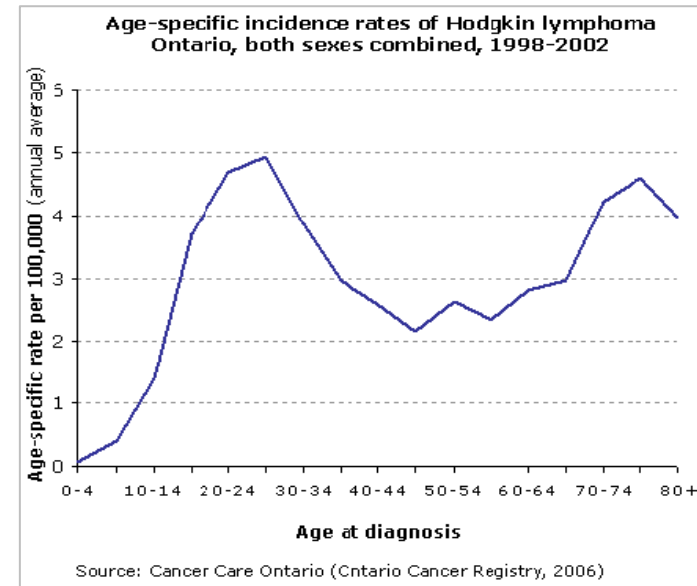
Se repérer dans les lymphomes



Quelle est la fréquence du lymphome hodgkinien ?

Epidémiologie

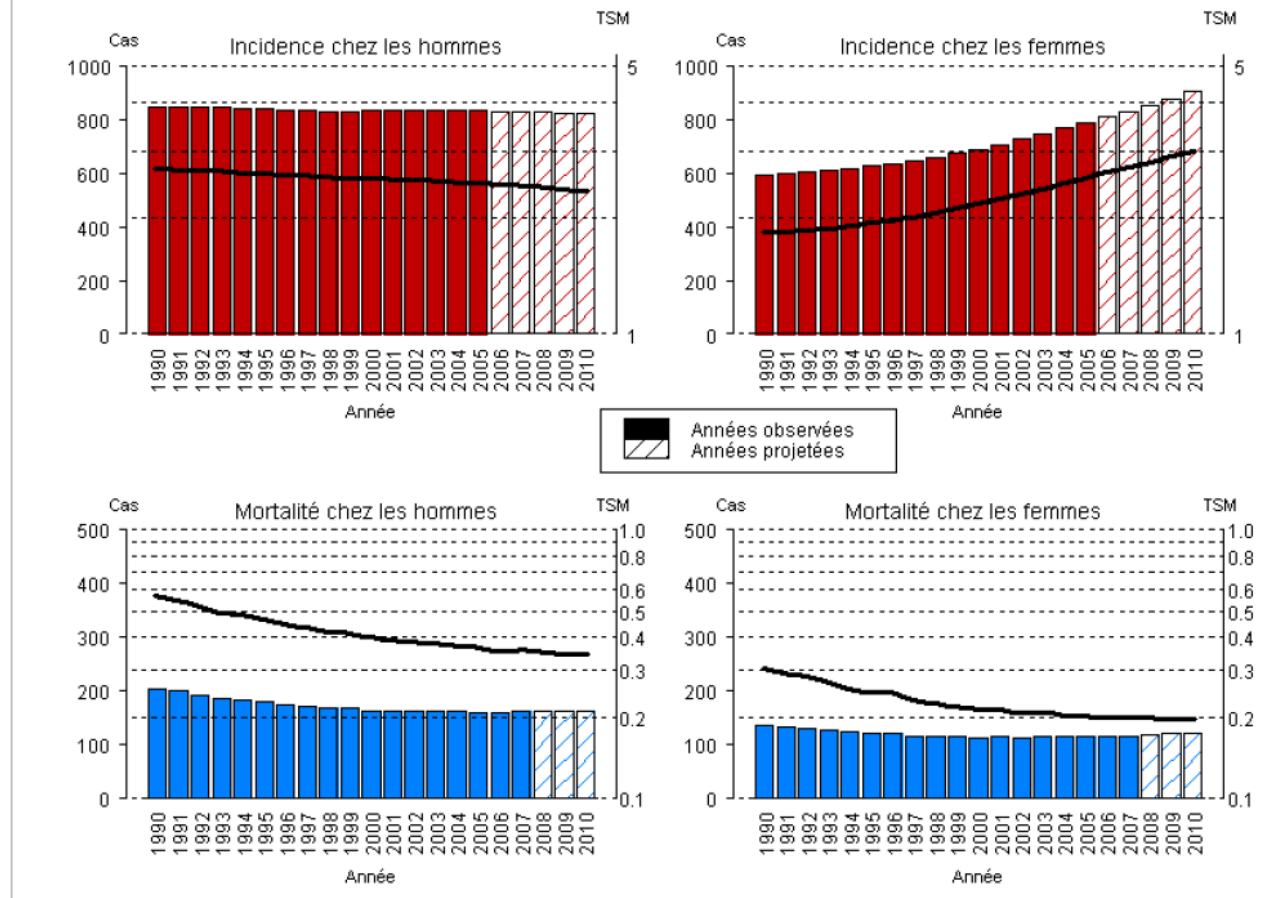
- Pathologie peu fréquente (0,5% des cancers)
- 20 à 30 nouveaux cas/an/million d'hab
 - 15% des lymphomes
 - 1544 cas en 2009
- 2 pics de fréquence :
 - jeunes de 15 à 35 ans
 - pic tardif après 50 ans



Statistiques INVS

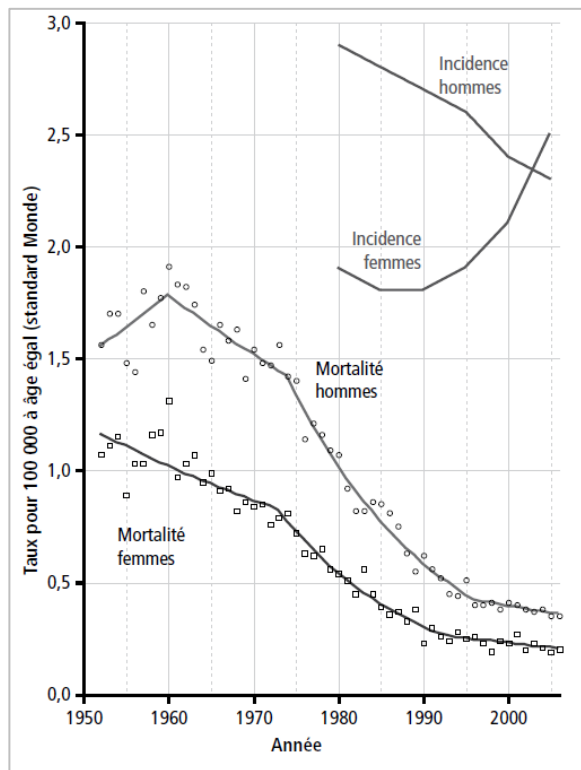
Evolution du nombre de cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbe, échelle logarithmique) chez l'homme et chez la femme de 1990 à 2010 en France

Incidence en augmentation chez les femmes
Diminution de la mortalité



Lymphome hodgkinien et mortalité

CIM10	Nombre total de décès en 2006	Surmortalité masculine en 2006	Part dans la mortalité par cancer		Risque cumulé sur la vie entière	
			Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
C81	273	1,7	0,2 %	0,2 %	0,05 %	0,04 %

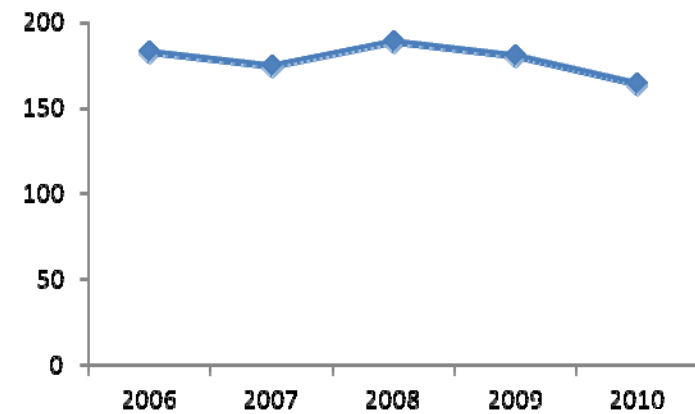


		Variation annuelle %	
● Hommes	1952 à 1973	NS	
	1973 à 1996	-5,16	
	1996 à 2006	-1,57	
□ Femmes	1952 à 1973	-1,20	
	1973 à 1993	-5,54	
	1993 à 2006	-1,34	

Mortalité en diminution
Faible contribution à la mortalité par cancer

En région Centre

Nombre de patients traités pour
Lymphome hodgkinien (PMSI)



	<i>N</i>	%
Patients traités	164	100
Nouveaux patients	92	56,1
Femmes	70	42,7
Décès	7	4,3
≥ 75 ans	16	9,8

Quelle est l'origine du lymphome hodgkinien ?

Physiopathologie

Origine de la cellule de Reed-Sternberg : cellule lymphoïde B dédifférenciée (défaut de facteurs de transcription)

Mathas et al., Nat Immunol 2006;7:207-15

Schwering et al., Blood 2003;101:1505-12

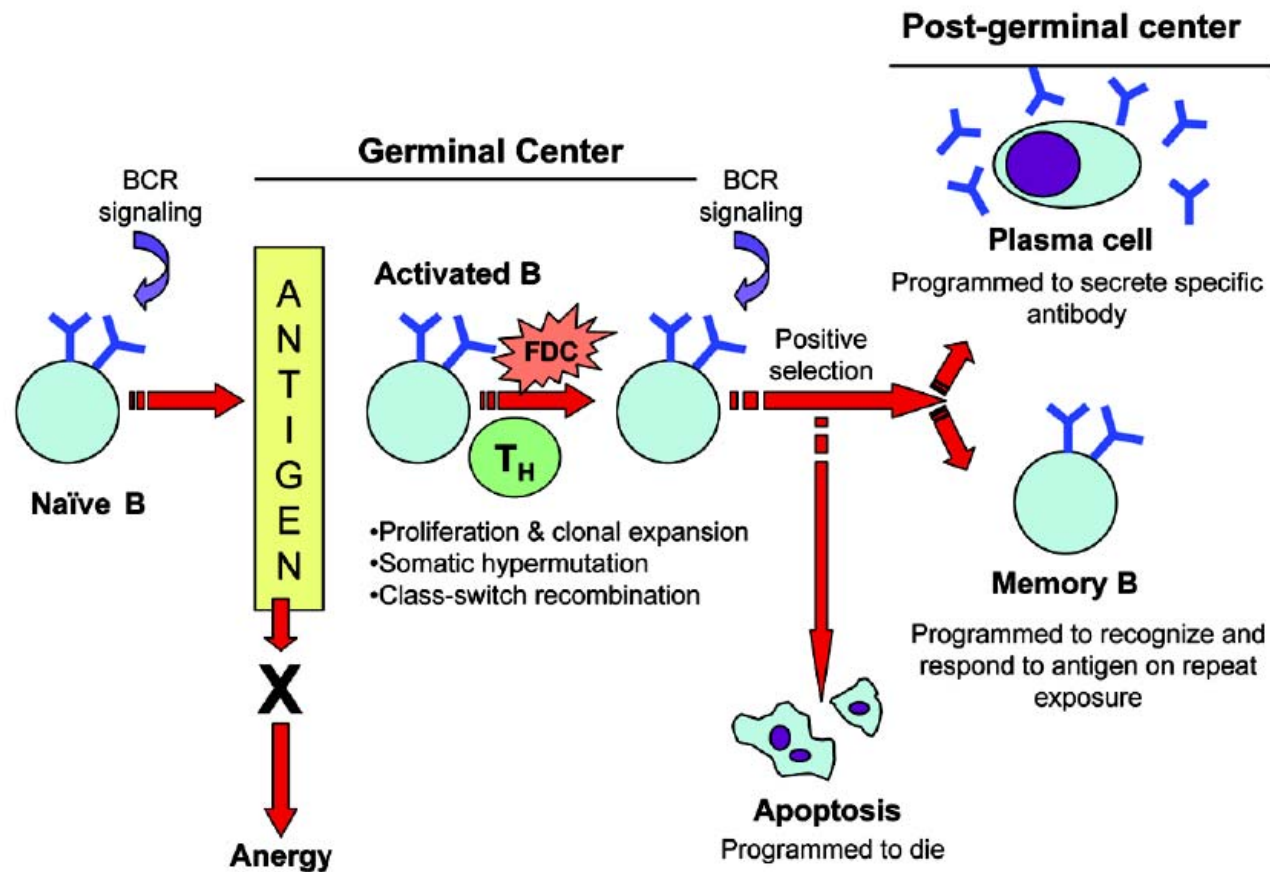
Les cellules de RS hébergent de façon latente le génome du virus EBV : rôle dans le développement de la maladie

Mancao et al., Blood 2005;106:4339-44

Réaction T polyclonale autour de la RS

Evolution de proche en proche par voie lymphatique

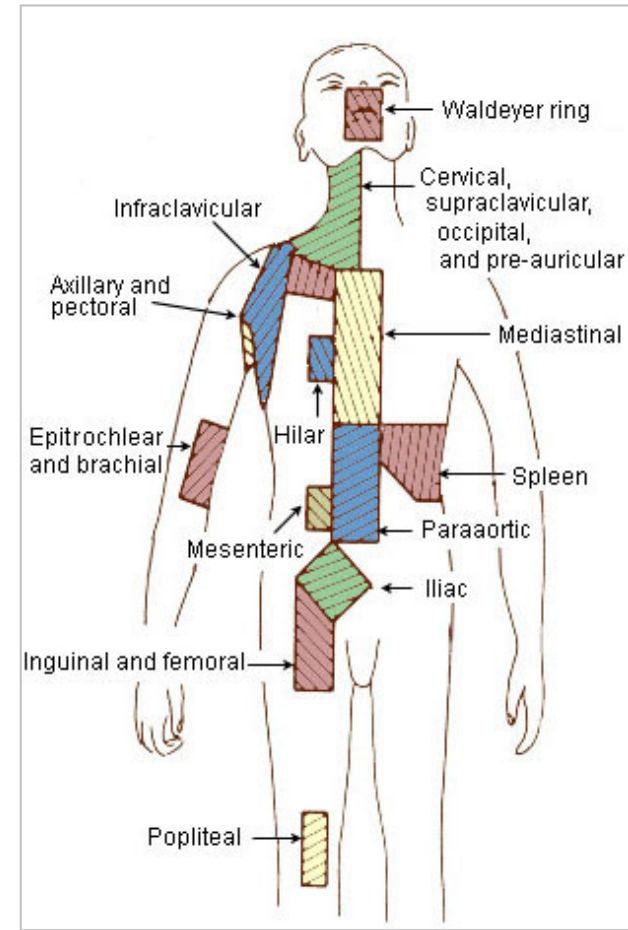
Rappel de la différenciation B



Quelles circonstances de découverte ?

Tableau clinique évocateur

- **Adénopathies périphériques**
 - uniques ou multiples
 - indolores, de volume modéré
 - mobiles, fermes,
 - non inflammatoires, non suppuratives
- **Généralement ganglionnaires sus-claviculaires et cervicales (80%)**



Source : Wikipédia

Signes généraux

- **Fièvre supérieure à 38°C, de plus de 8 jours**
 - Au long cours, souvent vespérale
 - Sans symptômes infectieux, sans frissons
- **Amaigrissement (>10% du poids du corps en 6 mois)**
 - Sans régime amaigrissant
- **Sueurs nocturnes profuses**
 - Obligeant le patient à changer de draps ou de vêtements au cours de la nuit
- **Prurit surtout isolé**

Signes compressifs

- **Dus à la présence de volumineux ganglions profonds**
- **Syndrome cave supérieur, toux sèche, dyspnée, dysphonie :
ADP médiastinales**
- **Manifestations neurologiques**
- **ADP sous-diaphragmatiques rarement compressives**

Examen clinique

- Examen de toutes les aires ganglionnaires, y compris la rate
- Recherche d'une hépatomégalie
- Atteinte des séreuses
- Localisations extraganglionnaires : os, tube digestif, peau, poumons.

Examens biologiques

- Anomales non constantes non spécifiques
- Syndrome inflammatoire, anémie inflammatoire
- Hyperéosinophilie, lymphopénie
- Tricytopenie (atteinte médullaire ?)

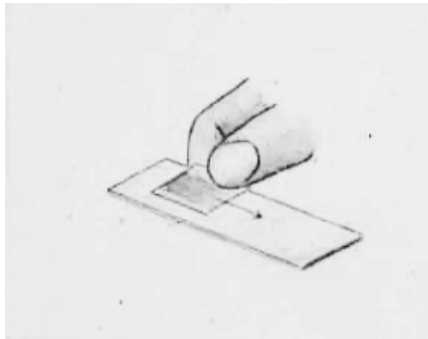
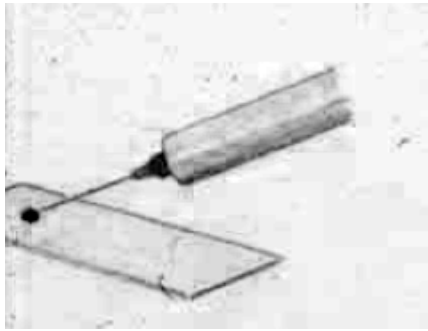
Comment faire le diagnostic ?

Cytoponction ganglionnaire

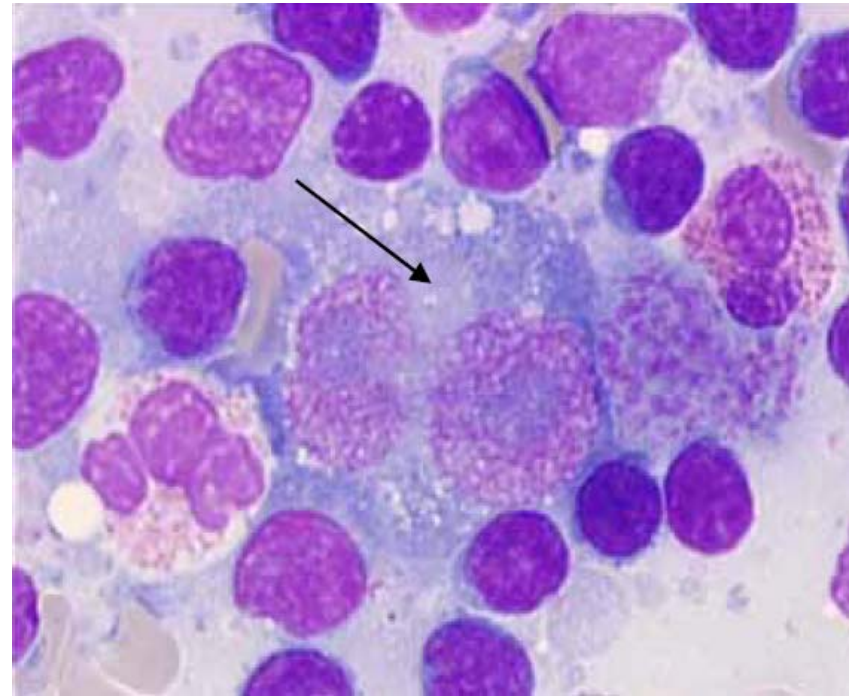
- Peut orienter le diagnostic



Ponction sans seringue



Etalement



Observation en microscopie optique

- ***La biopsie ganglionnaire reste nécessaire pour le diagnostic***

Biopsie ganglionnaire

- **Lésion la plus accessible**
- **Si possible la plus grosse**
- **Exérèse totale non nécessaire**
- **Analyse extemporanée parfois en défaut : ne doit pas être décisionnelle**

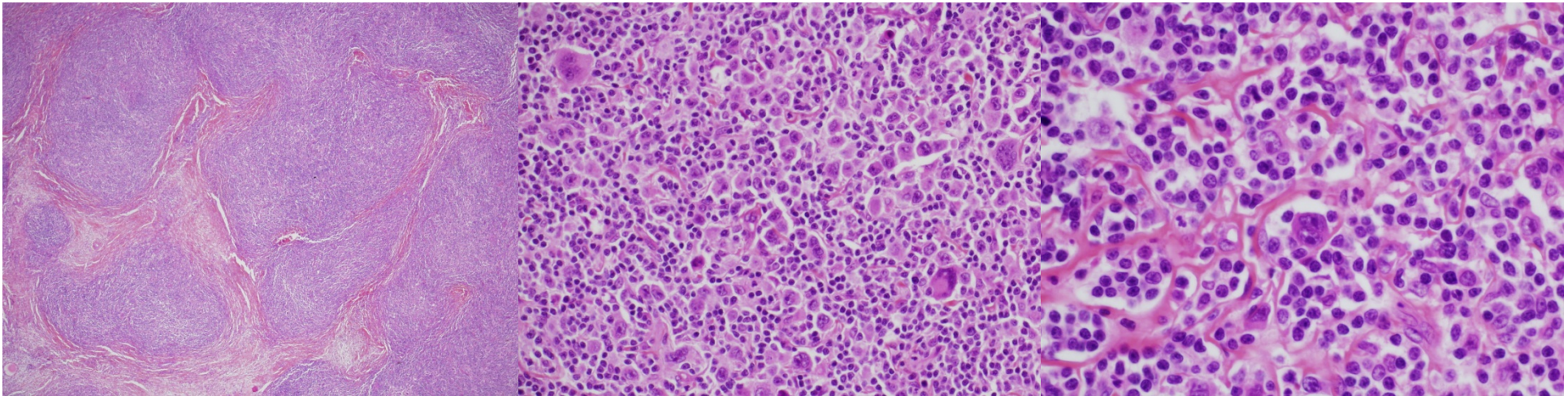


Aspect histologique

x2

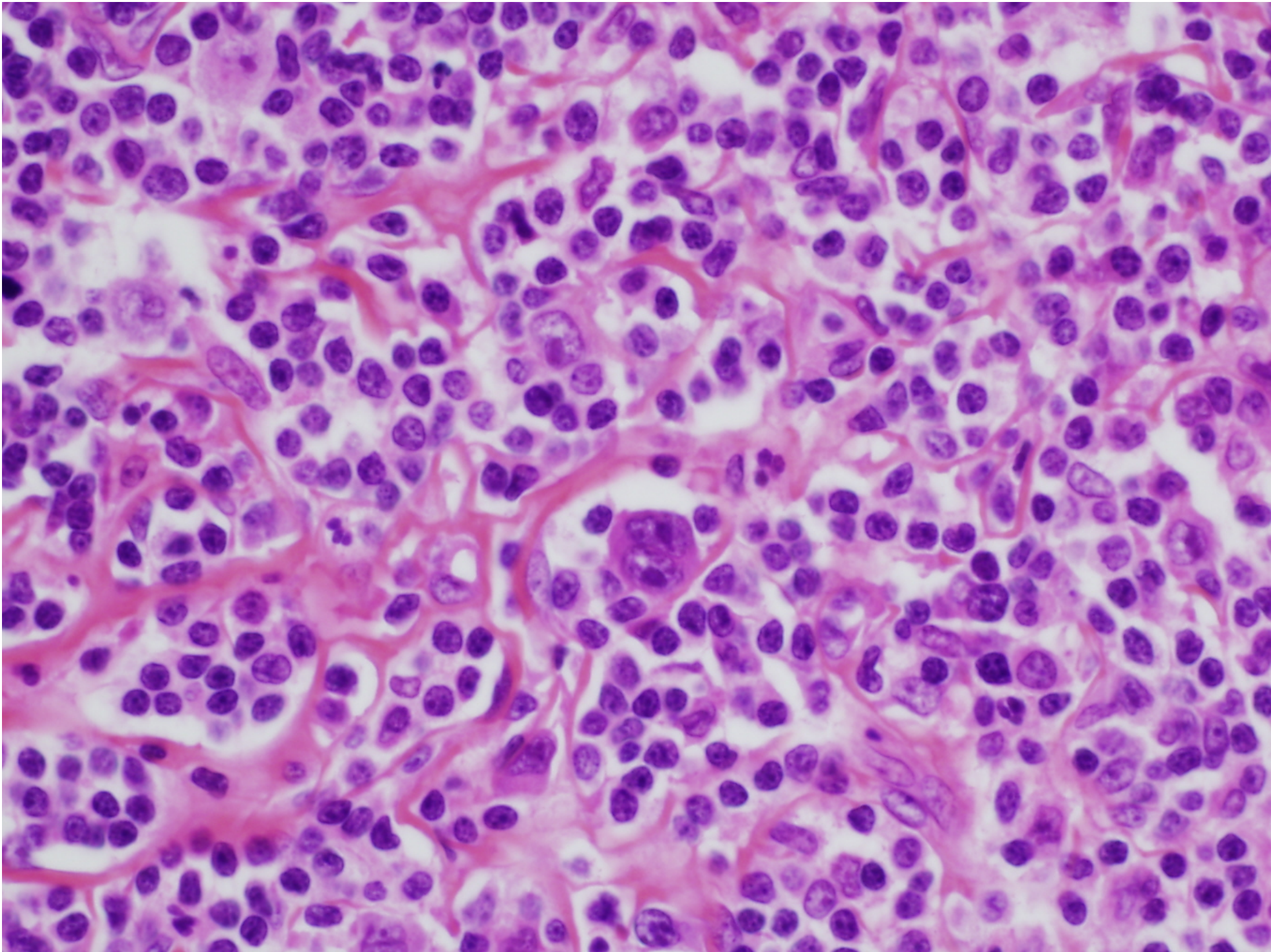
x20

x40



*Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Tours
Courtoisie du Dr F. Arbion*

Faible contingent de cellules de Reed-Sternberg



Classification OMS 2008

- **Hodgkin Lymphoma**

- **Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma**

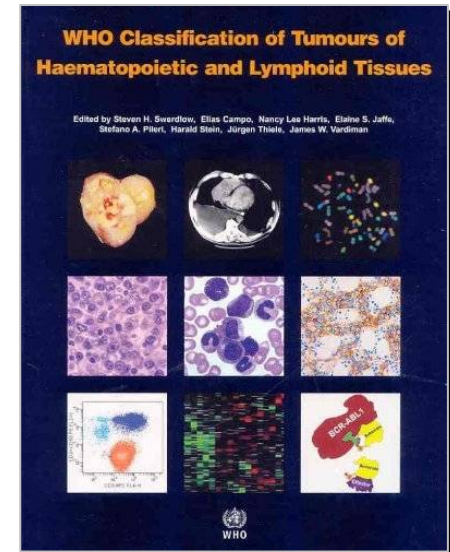
- **Classical Hodgkin lymphoma**

- Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma**

- Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma**

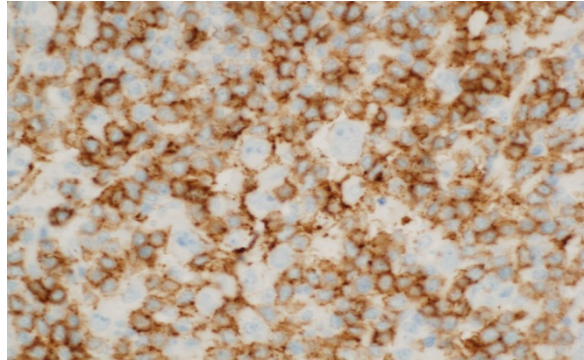
- Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma**

- Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma**

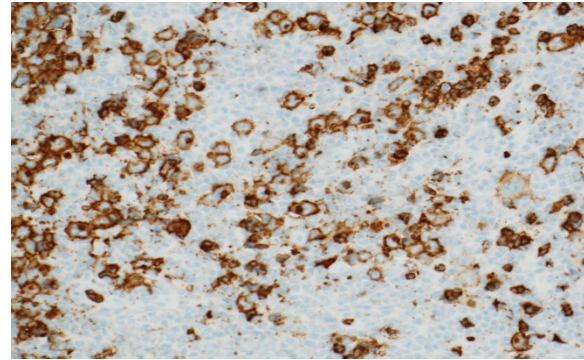


Immunohistochimie

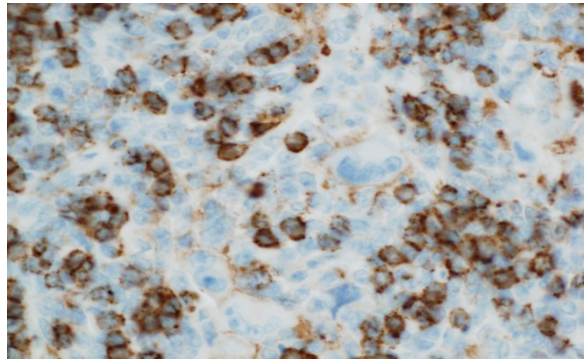
CD3



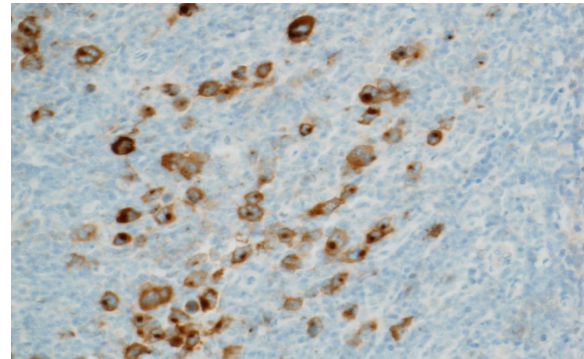
CD15



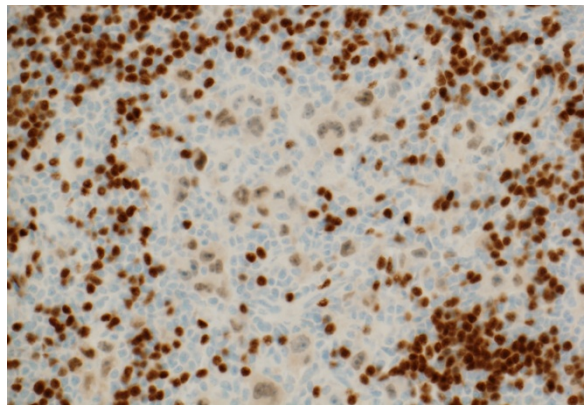
CD30



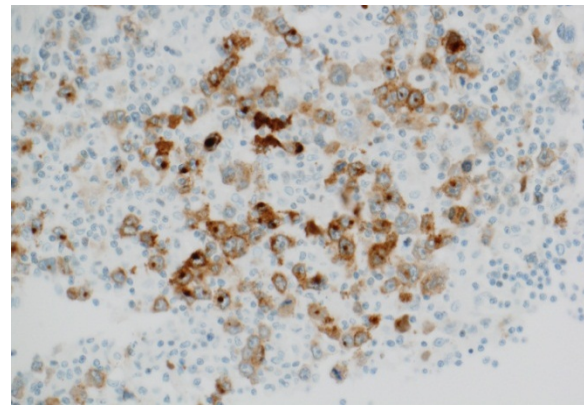
CD20



PAX5



LMP



Quel bilan initial réaliser ?

Bilan d'extension

- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien**
- **PET-Scanner :**
 - Plus sensible que le scanner pour certaines localisations
 - Images de référence pour évaluation ultérieure
- **Biopsie médullaire**
- **Classification d'Ann Arbor**
 - stade I : 1 seul territoire ou 2 contigus
 - stade II : 2 territoires non contigus du même côté du diaphragme
 - stade III : atteinte sus- et sous-diaphragmatique
 - Stade IV : atteinte viscérale autre que par contiguïté, atteinte médullaire
 - E si extension de contiguïté ; S si rate

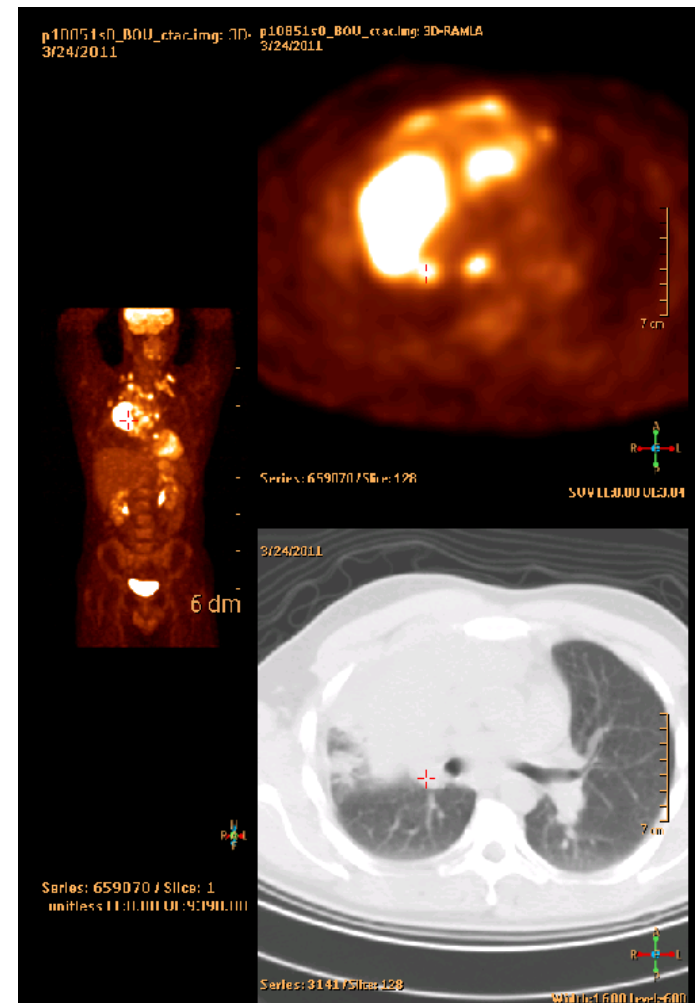
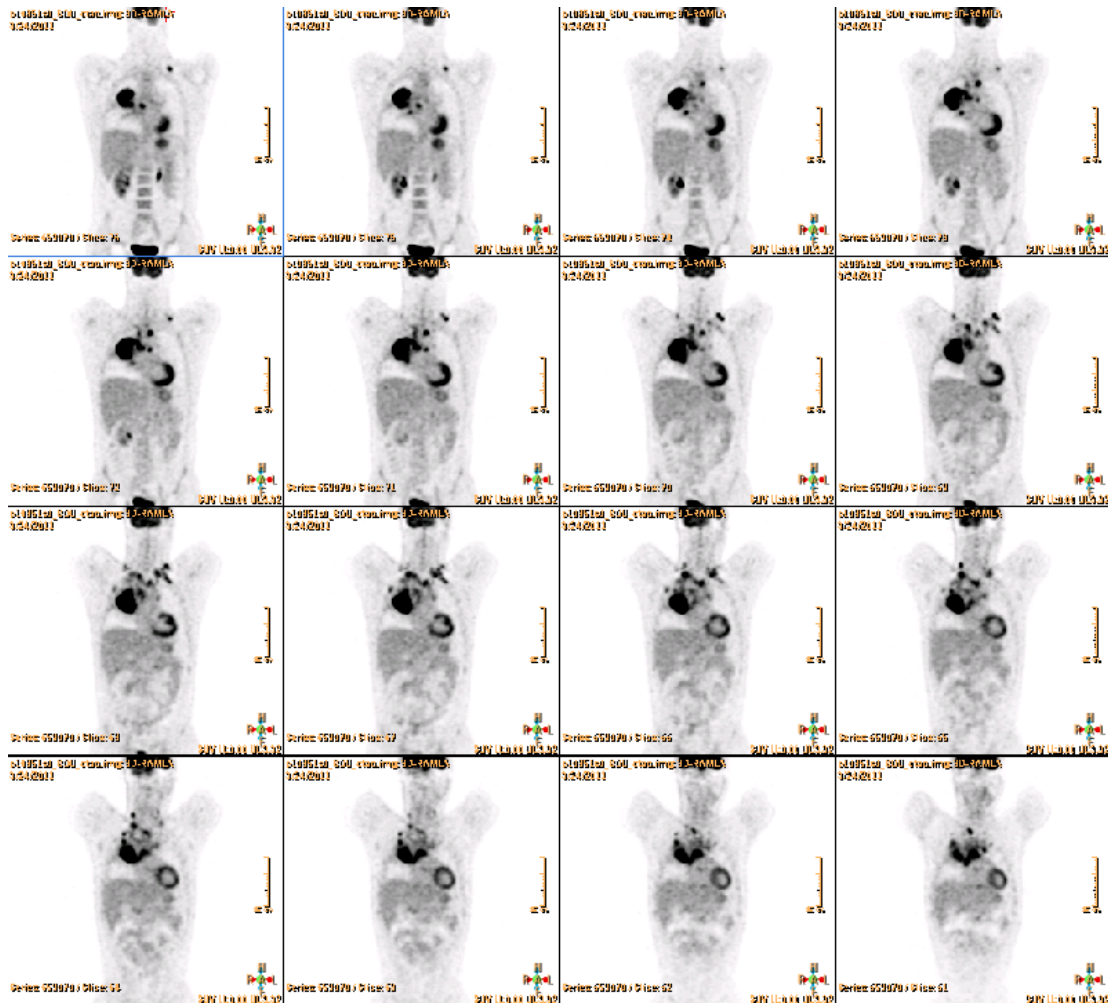
Masse médiastinale

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection



*Groupement d'imagerie médicale, CHU de Tours
Pr L. Brunereau*

PET-Scanner



Groupement d'imagerie médicale, CHU de Tours
Dr Y. Venel

Bilan préthérapeutique

- **Poids, taille**
- **Bilan cardiaque**
- **Bilan rénal**
- **Bilan hépatique**
- **Bilan inflammatoire**
- **Cryoconservation du sperme**

Classification selon l'évolutivité

- **Signes généraux (A si 0, B si 1 ou +) « Symptômes B »**
 - fièvre inexplicquée (>38°C, >7jours)
 - amaigrissement > 10% / 6 mois
 - sueurs nocturnes
- **Signes biologiques (a si <2, b sinon)**
 - VS > 40 mm
 - hyperfibrinémie, hypoalbuminémie, hyper- α 2-globulinémie, hyper- γ -globulinémie, hyposidérémie, hyperleucocytose

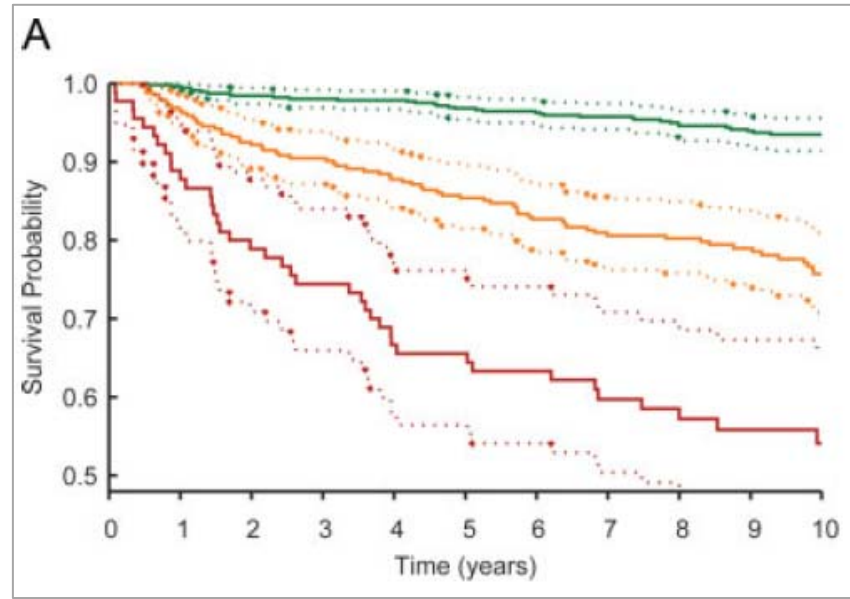
**Comment stratifier les patients vis-à-vis de leur
risque pronostique ?**

Classifications pronostiques

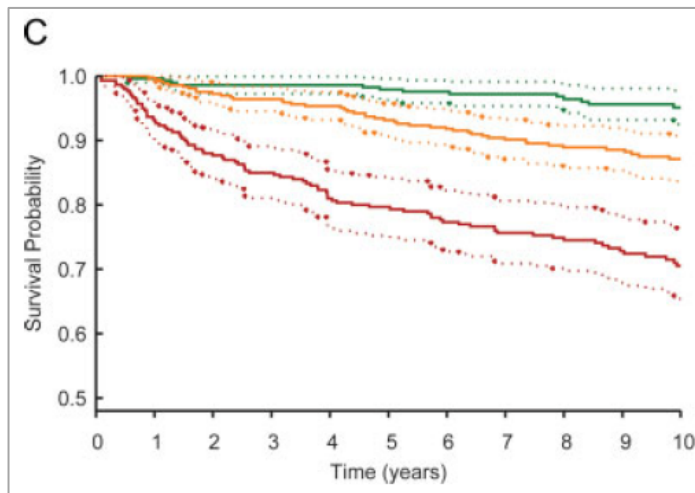
	GHSB	EORTC	PSS (GOELAMS)
Facteurs de risque	M/T > 0,33 Symptômes B et VS ≥ 30 mm à la 1 ^{ère} heure ou absence de symptômes et VS ≥ 50 ; Aires ganglionnaires envahies ≥ 3 ; Atteinte extraganglionnaire.	Masse ganglionnaire volumineuse (≥ 10 cm ou rapport MT ≥ 0,33) ; Symptômes B et VS ≥ 30 mm 1 ^{ère} heure ou absence de symptômes et VS ≥ 50 ; Aires ganglionnaires envahies ≥ 4	Nombre d'aires ganglionnaires : -1-2 = 0 -3-4 = 1 ->4 = 2 Symptômes B Atteinte extraganglionnaire Age ≥ 40 ans
Localisé favorable	Stade I ou II sus-diaphragmatique sans FdR	Stade I ou II sans FdR.	0-1
Localisé défavorable	Stade I ou II sus-diaphragmatique ≥ 1 FdR	Stade I ou IIA ≥ 1 FdR Stade IIB ≥ 1 FdR mais sans masse médiastinale volumineuse, ni atteinte extraganglionnaire	2-3
Disséminées	Stade I ou II sous-diaphragmatique ; Stade III ou IV.	Stade IIB avec masse médiastinale volumineuse et/ou atteinte extraganglionnaire ; Stades III ou IV	4-5

Score pronostique IPSS (GOELAMS)

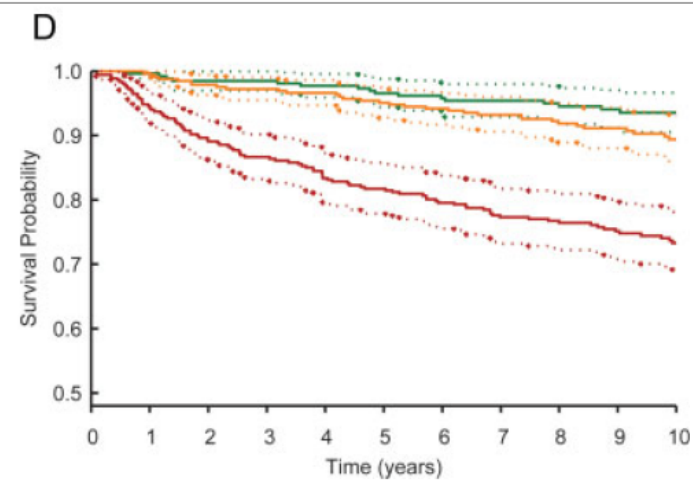
PSS



EORTC

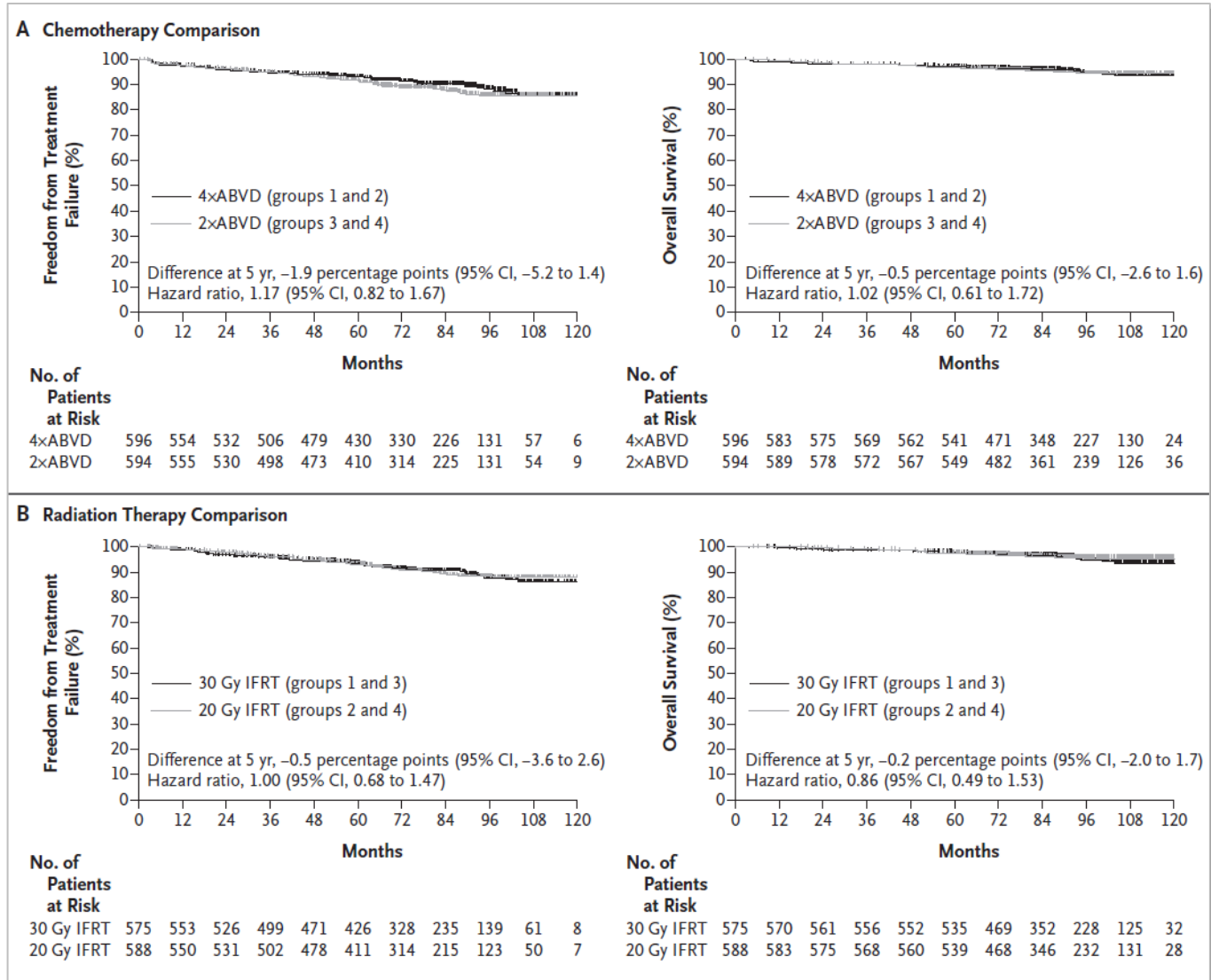


GSHG



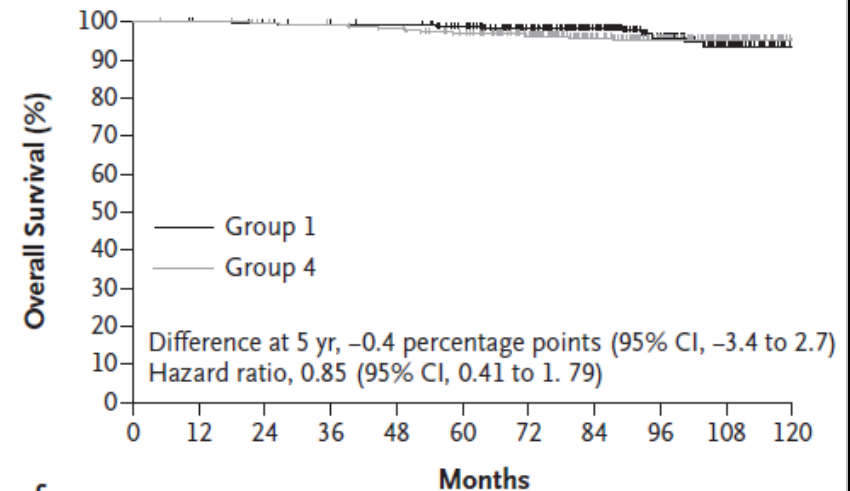
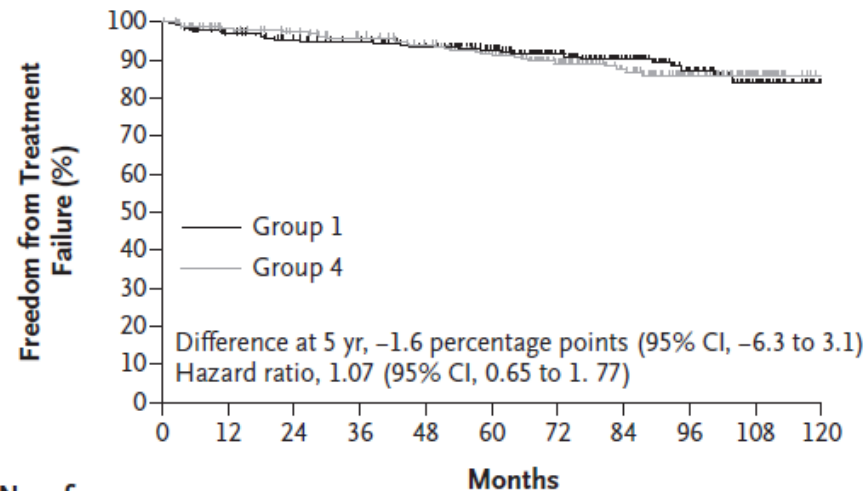
Localisés favorables GHSG

1370 HL localisés
 Sans facteurs de risque
 -Plan factoriel 2x2
 -2 vs. 4 ABVD
 -20 vs. 30 Gy



Comparaison 2 ABVD+20Gy vs. 4 ABVD+30 Gy

C Comparison of Groups 1 and 4



No. of Patients at Risk

Group 1	298	277	264	255	239	217	167	121	74	35	3
Group 4	299	275	265	252	239	199	151	110	66	28	4

No. of Patients at Risk

Group 1	298	293	289	286	283	271	240	182	116	63	12
Group 4	299	298	293	289	285	273	241	182	122	64	16

***Pas de différence en termes de FTF ou de survie
Diminution significative des toxicités aiguës sévères***

Localisés favorables EORTC

- **Essai HD6 :**
 - Supériorité en PFS de l'association ABVD+30 Gy par rapport à la chimiothérapie seule
 - La radiothérapie était étendue dans cet essai (subtotale) avec un excès de seconds cancers.
- **Essai H9F**
 - Effet délétère de l'absence de radiothérapie
- **Recommandation INCa : 3 ABVD + 30 Gy**

Formes localisées défavorables : GHSg

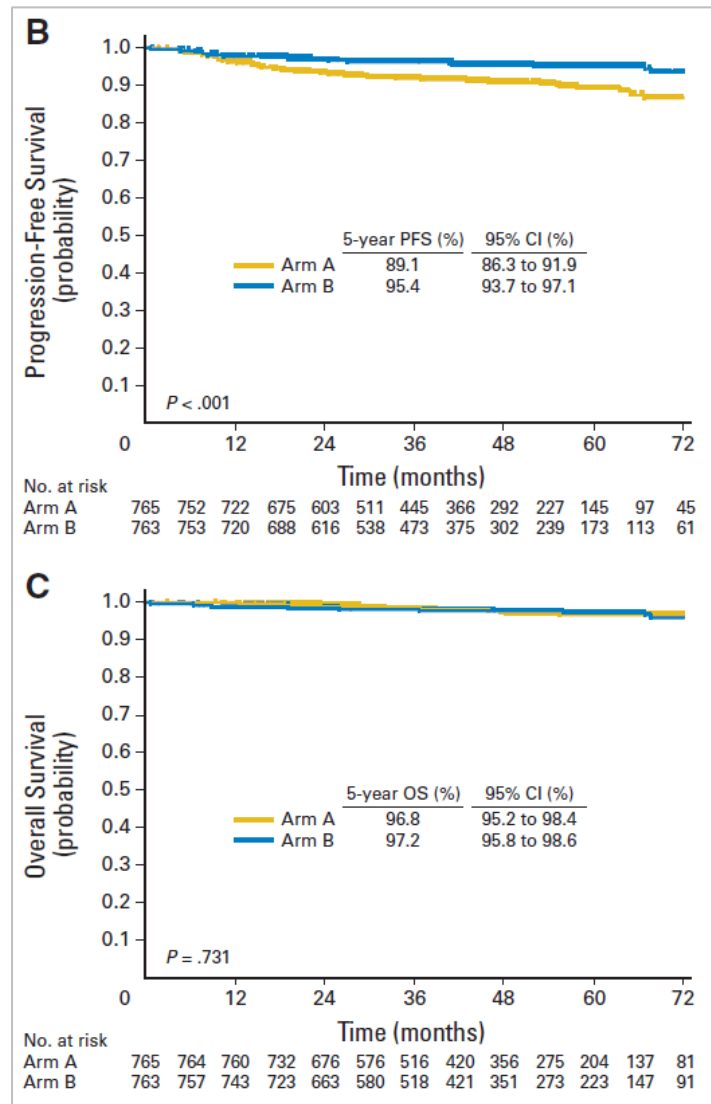
Etude HD14

1655 patients localisés défavorables

Randomisation :

A : 4 ABVD+ RT 30 Gy

B : 2 BEACOPPesc+2 ABVD + RT 30 Gy



Formes localisées défavorables : EORTC

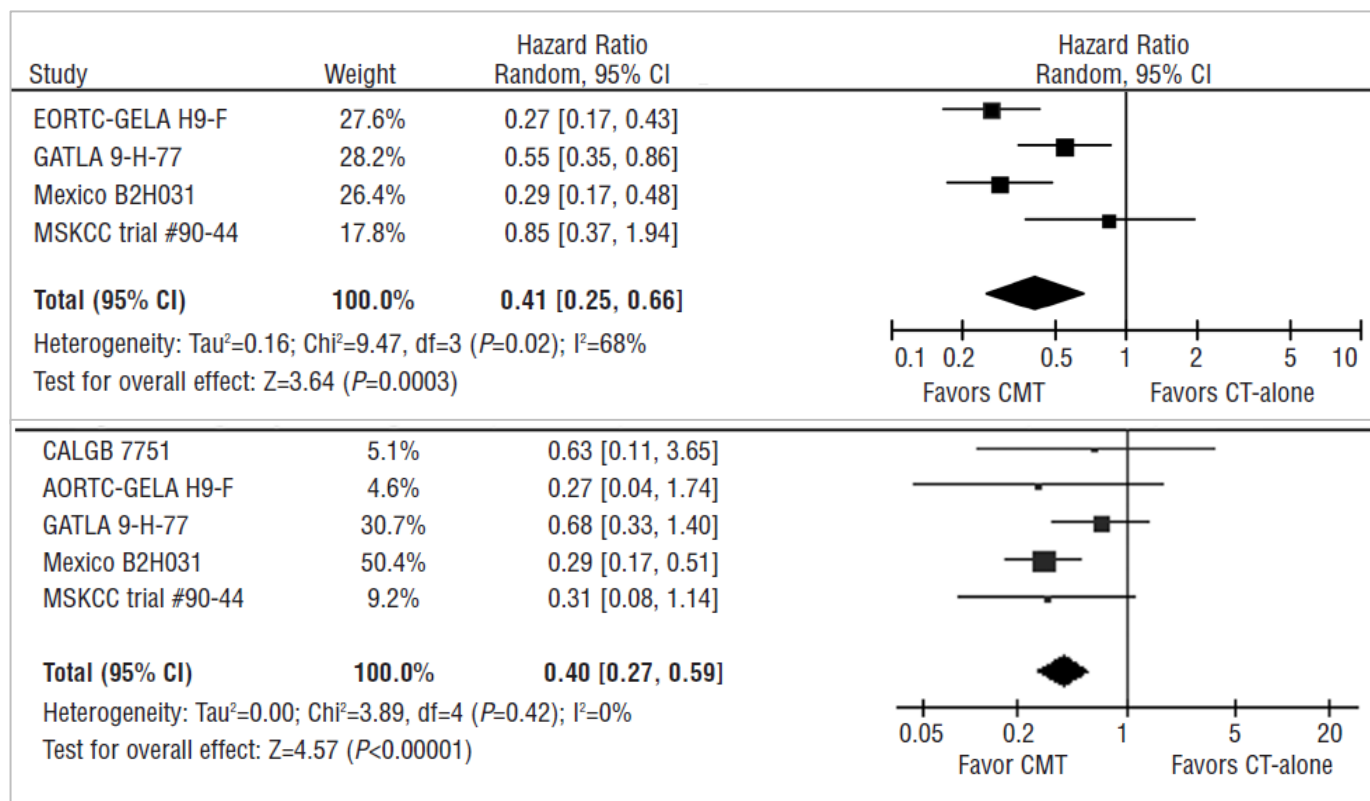
- **Etude HD11 : randomisation entre :**
 - 4 ABVD+30Gy
 - 6 ABVD+30Gy
 - 4 BEACOPP Standard
- **Pas de différence de survie sans événement ou de survie globale à 4 ans**
- **Toxicité supérieure du BEACOPP standard**

Peut-on se passer de la radiothérapie dans les formes localisées ?

Méta-Analyse

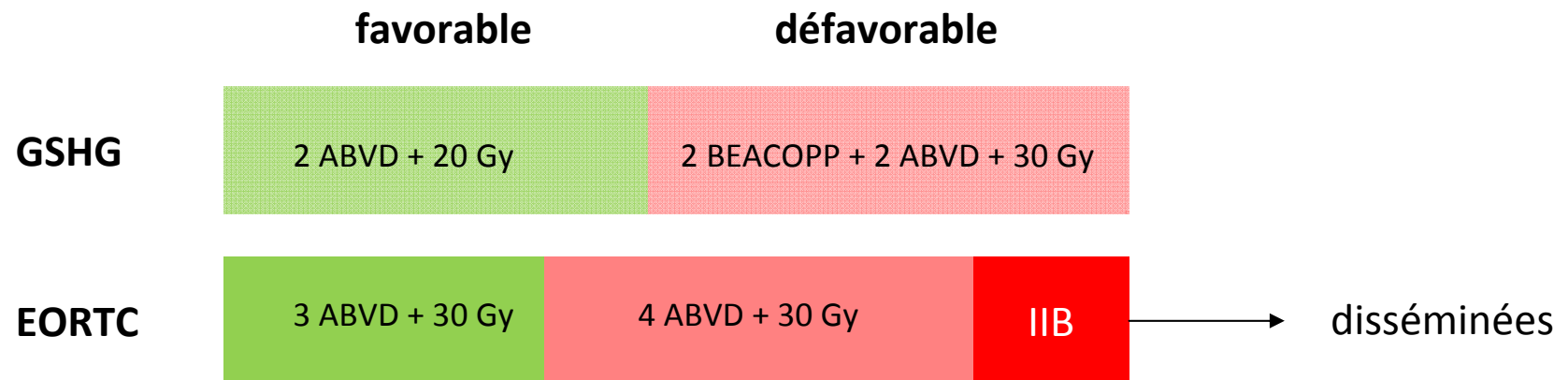
- Tous les essais comparant la chimiothérapie exclusive à un traitement combinant chimiothérapie + radiothérapie

Rechute



Survie

En résumé : formes localisées



Traitement des formes disséminées : Essai HD9

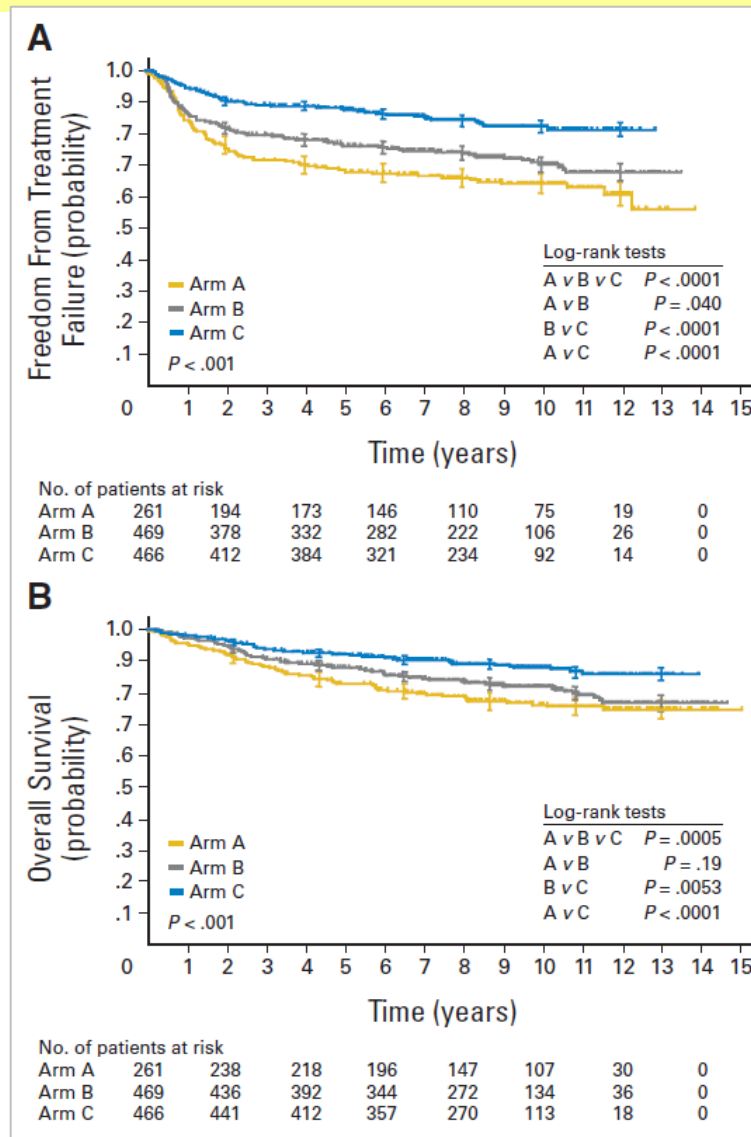
1196 patients

Randomisés entre :

-A : 8 COPP/ABVD

-B : 8 BEACOPPstd

-C : 8 BEACOPPesc



Traitement des formes disséminées : Essai HD15

1196 patients

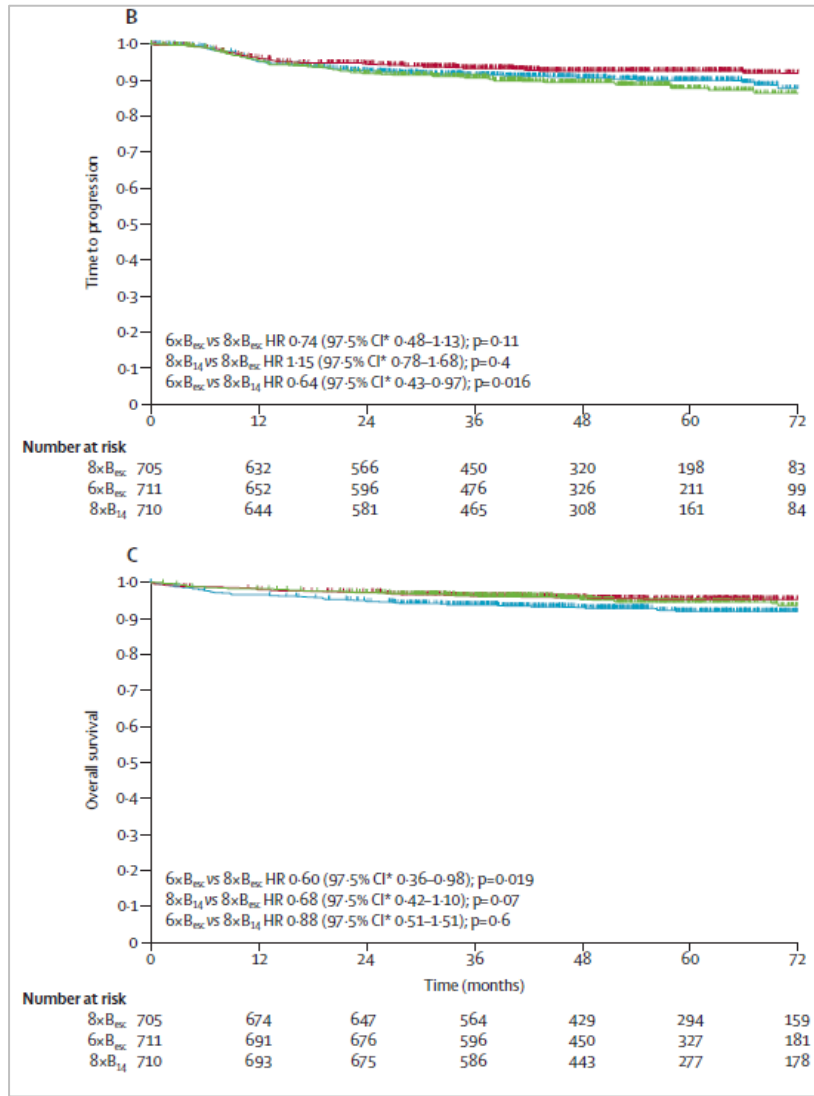
Randomisés entre :

-A : 8 BEACOPPesc

-B : 6 BEACOPPesc

-C : 8 BEACOPP

Patients avec PET+ en fin de
Ttt reçoivent 30 Gy



En résumé : formes disséminées

6 BEACOPPesc

Option : 8 ABVD

Essai clinique AHL2011 :

-6 BEACOPP ESC vs

-2 BEACOPP + 4 ABVD si PET-

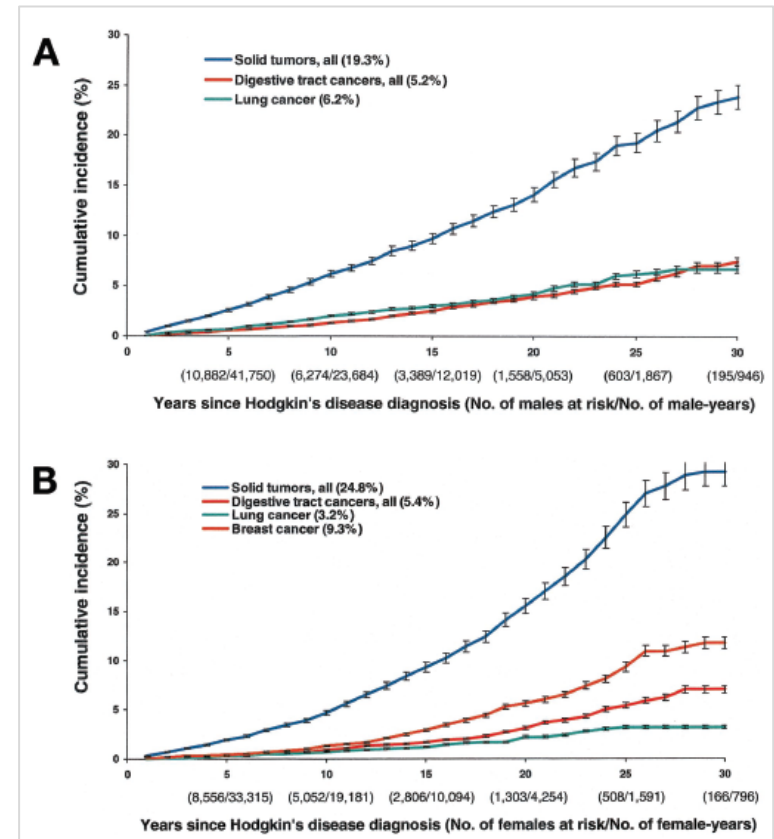
Doses des drogues classiquement utilisées dans le lymphome hodgkinien en première ligne

	ABVD	BEACOPPstd	BEACOPPesc
Doxorubicine	25 mg/m ² J1, J15	25 mg/m ² J1	35 mg/m ² J1
Bléomycine	10 mg/m ² J1, J15		
Vinblastine	6 mg/m ² J1, J15		
Dacarbazine	375 mg/m ² J1, J15		
Etoposide		100 mg/m ² J1-3	200 mg/m ² J1-3
Cyclophosphamide		650 mg/m ² J1	1200 mg/m ² J1
Vincristine		1,4 mg/m ² J8	1,4 mg/m ² J8
Procarbazine		100 mg/m ² J1-7	100 mg/m ² J1-7
Prednisone		40 mg/m ² J1-14	40 mg/m ² J1-14
Intercycle	28j	21j	21j

Diehl et al., N Engl J Med 2003;348:2386-95.

Complications

- De la chimio
 - infectieuses
 - hématologiques
 - Gonadiques (infertilité, ménopause précoce)
 - cancers secondaires
 - Cardiologiques
- Radiothérapie
 - Cancers secondaires
 - Fibrose
 - Hypothyroïdie
 - Insuffisance cardiaque
- Importance du suivi à long terme
- Mise au point des traitements



Dores et al., JCO 2002;20:3484-3494

Quelles nouvelles thérapeutiques dans le Hodgkin ?

Nouvelle molécule : brentuximab vedotin



Etude de phase II

102 patients

Hodgkin réfractaire ou en rechute post-autogreffe

Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg tous les 21j

Objectif principal : réponse

Antibody

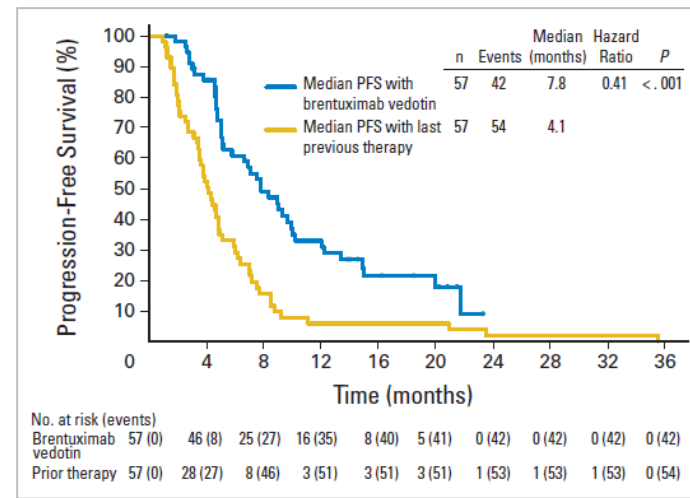
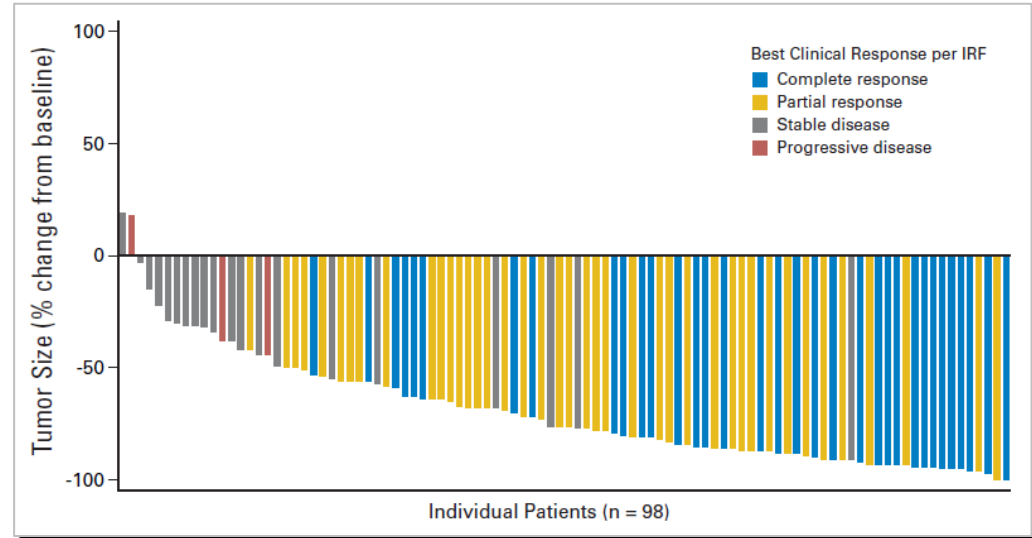
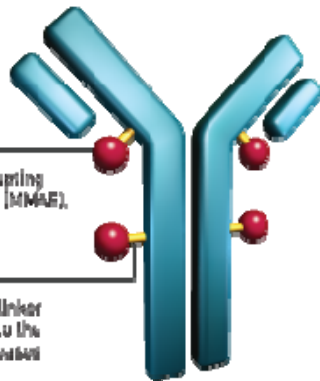
The antibody, brentuximab, specific for CD30

Cytotoxic agent

The synthetic microtubule-disrupting agent, monomethyl auristatin E (MMAE), has induced target cell death

Linker

A synthetic protease-cleavable linker has covalently attached MMAE to the CD30-directed antibody and releases MMAE when the target cell



Hors AMM : bendamustine

VOLUME 31 · NUMBER 4 · FEBRUARY 1 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma

Alison J. Moskowitz, Paul A. Hamlin Jr, Miguel-Angel Perales, John Gerecitano, Steven M. Horwitz, Matthew J. Matasar, Ariela Noy, Maria Lia Palomba, Carol S. Portlock, David J. Straus, Tricia Graustein, Andrew D. Zelenetz, and Craig H. Moskowitz

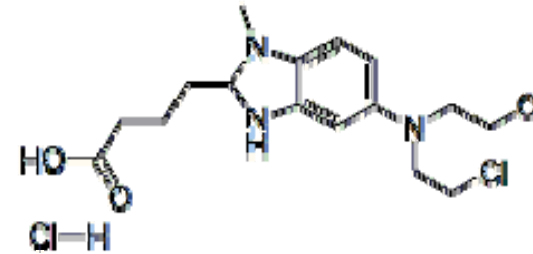
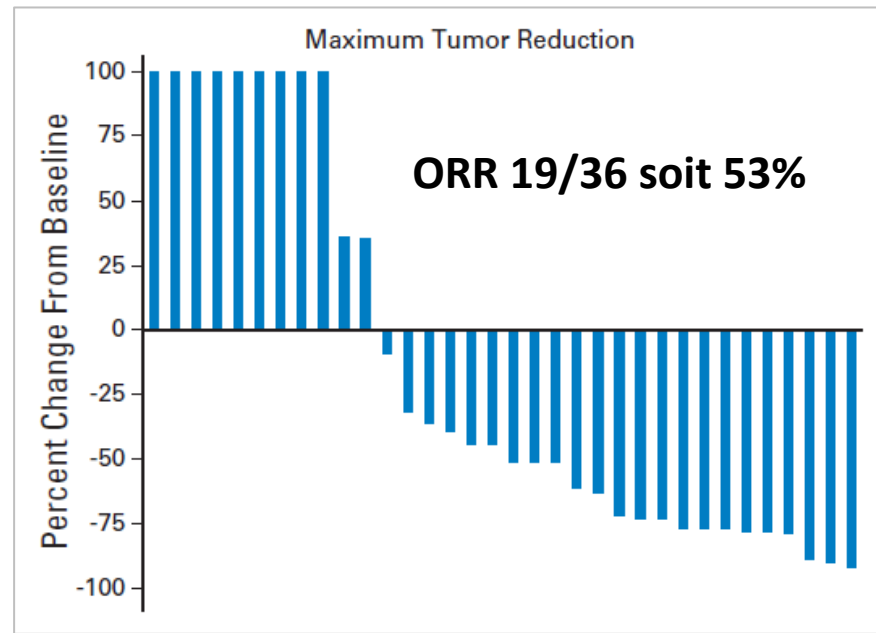
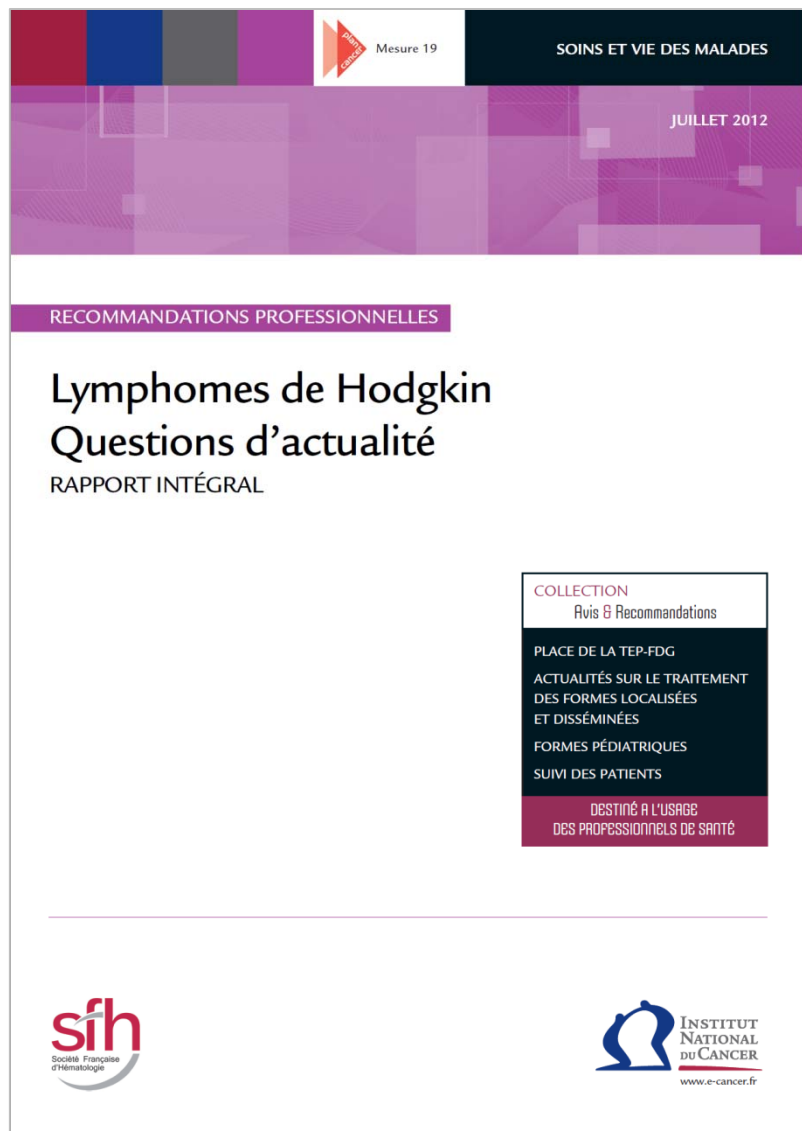


Table 1. Patient Demographic and Clinical Characteristics

Characteristic	No.	%
Patients enrolled	36	100
Age, years		
Median	34	
Range	21-75	
Sex		
Male	13	36
Female	23	64
No. of prior therapies		
Median	4	
Range	1-17	
Response to last chemotherapy		
Sensitive	18	50
Resistant	18	50
History of autologous transplantation	27	75
Relapse ≤ 3 months after	5	
Relapse > 3 months after	22	
History of allogeneic transplantation	6	17
Disease extent at enrollment		
Nodal only	11	31
Extranodal	25	69
B symptoms at enrollment	7	19



Recommandations InCa



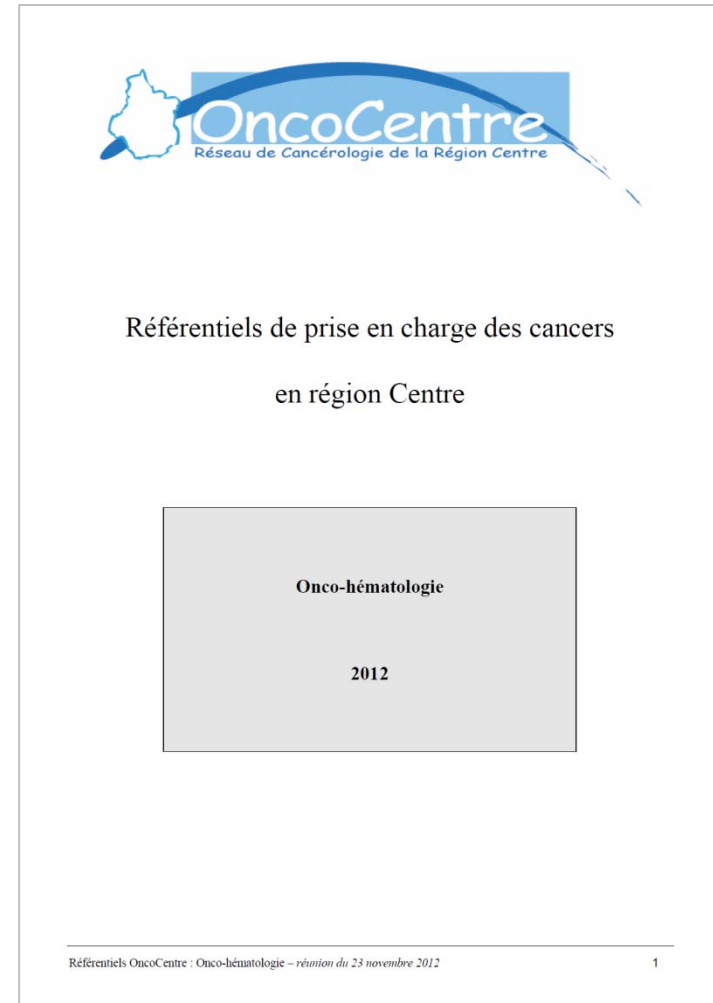
- Travail collaboratif
- Parution juillet 2012
 - Recommandations de traitement



Lymphomes de Hodgkin - Questions d'actualités - Rapport intégral
Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012

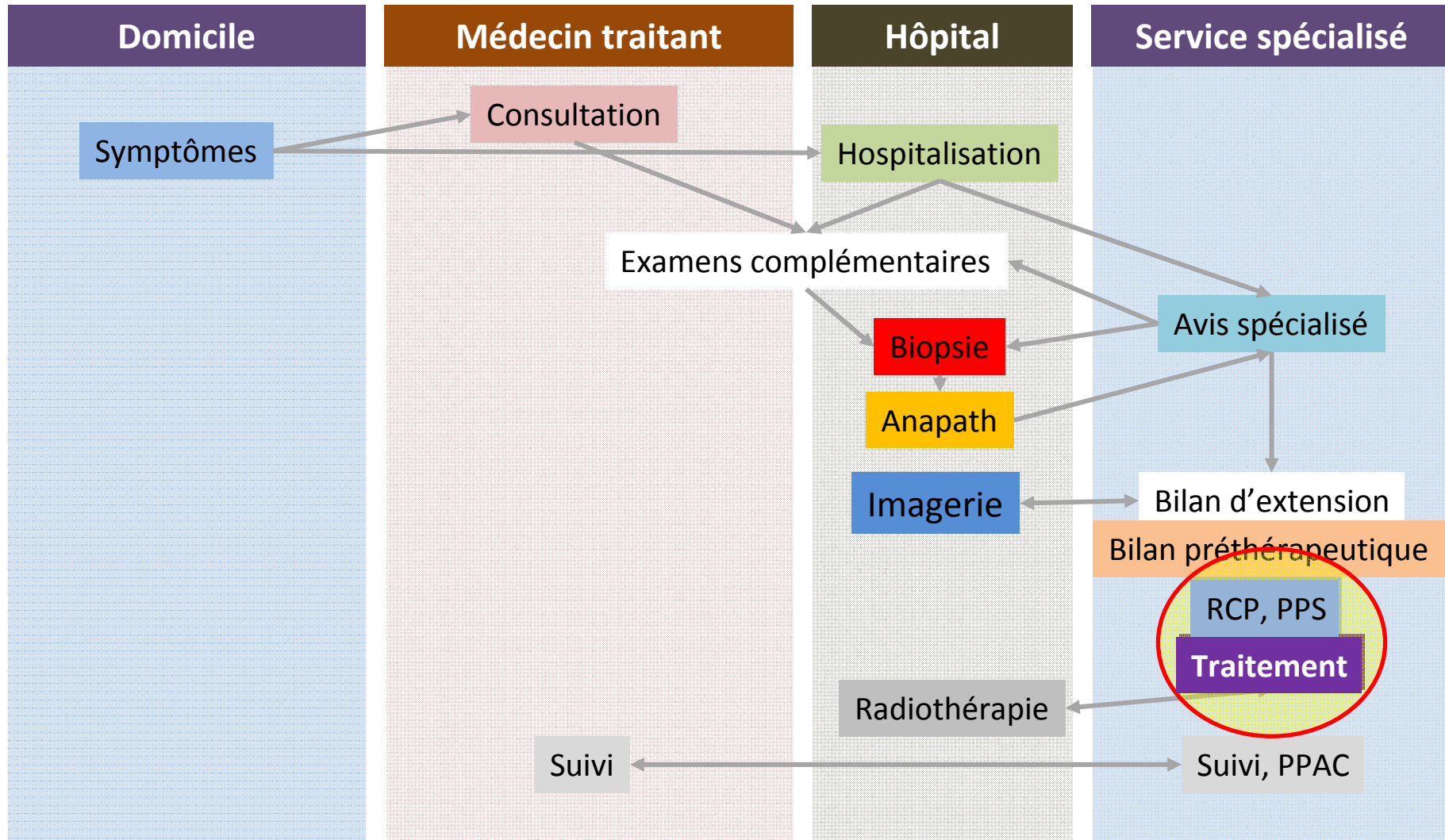
Référentiel régional hématologie

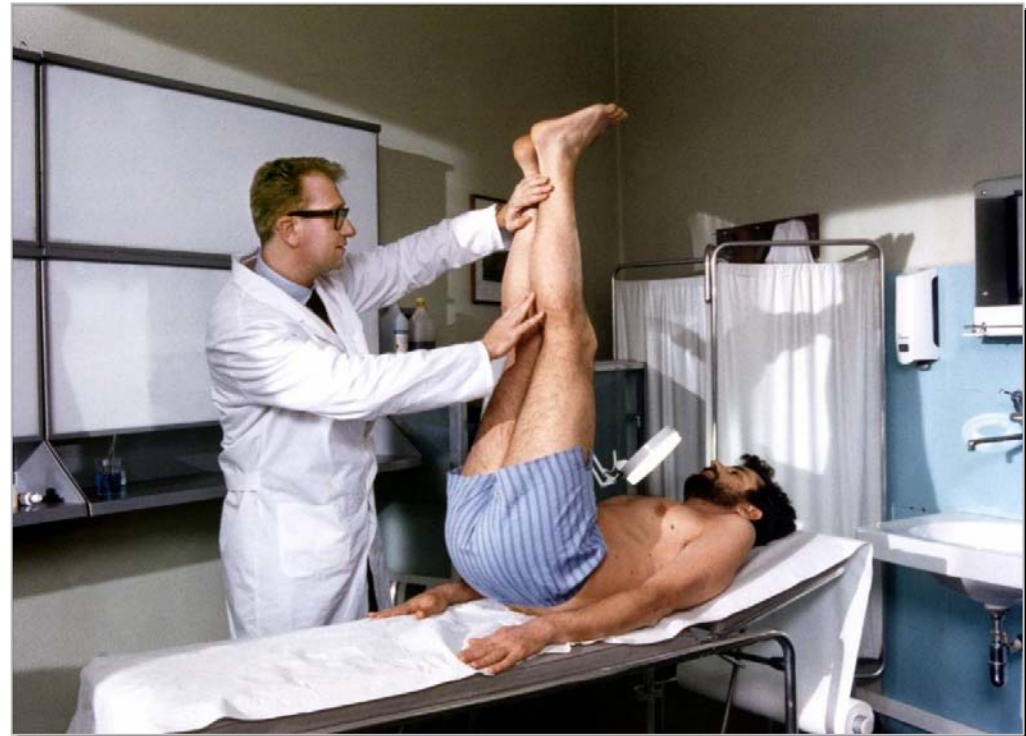
Référentiel régional
Inspiré des référentiels nationaux
Rédaction collaborative
Intérêt pédagogique
-Appropriation des données
-Harmonisation des pratiques
-Base de référence pour les RCP
Mise à jour annuelle



http://www.oncocentre.org/referentiels/ref_hemato_2012.pdf

Circuit du patient





1993
Lauréat du prix de la mise en scène festival de Cannes 1994