

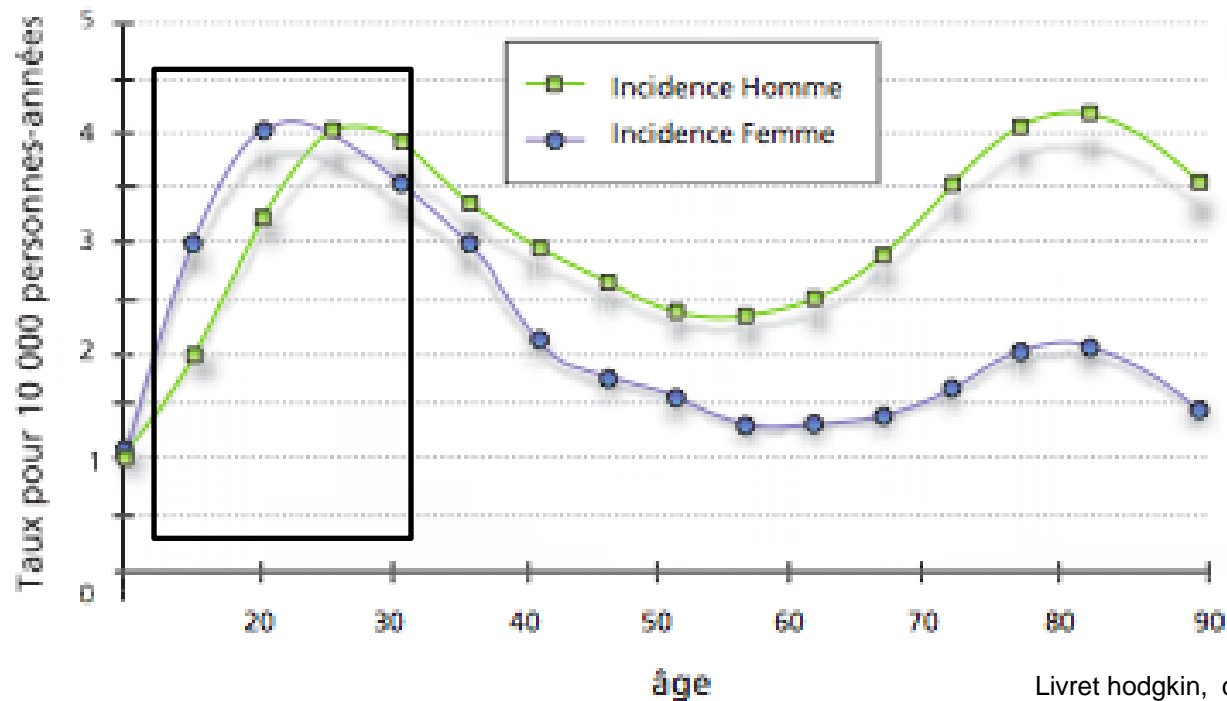
# Lymphome de Hodgkin chez les adolescents jeunes adultes

Session Jeunes, Congrès de la SFH, 27 mars 2014

Louise ROULIN, DES hématologie, interne à Paris



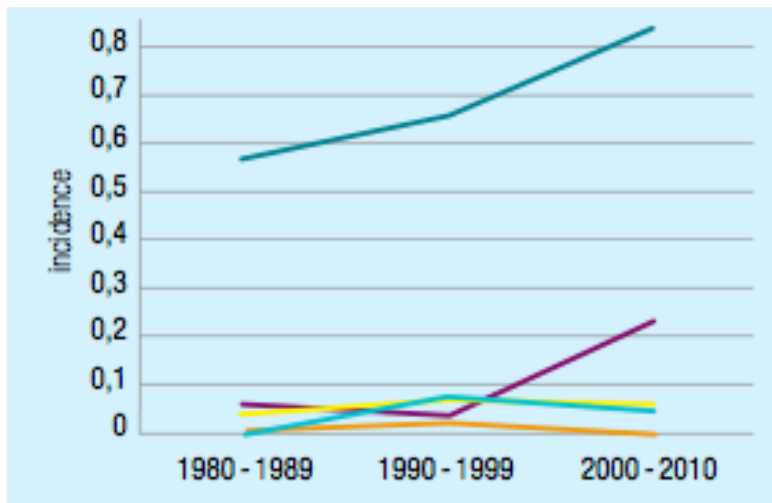
# Caractéristiques épidémiologiques



49,6 cas/million d'habitants par an en France

# Caractéristiques épidémiologiques

(figure 2) Incidence standardisée à la population mondiale par entité des hémopathies lymphoïdes en Côte d'Or entre 1980 et 2010 chez les 14/25 ans



*12% des cancers chez les AJA*

survie globale à 5 ans :

**96,9 %**

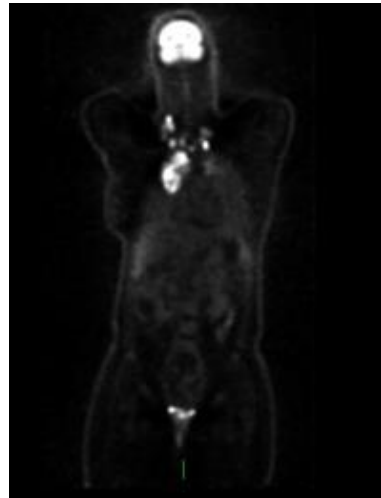
... mais risques à long terme

- ▶ Cancers et leucémies secondaires
- ▶ Complications cardiovasculaires
- ▶ Stérilité
- ▶ **48% ont une comorbidité de grade 3 (CTCAE) 20 ans après le traitement**

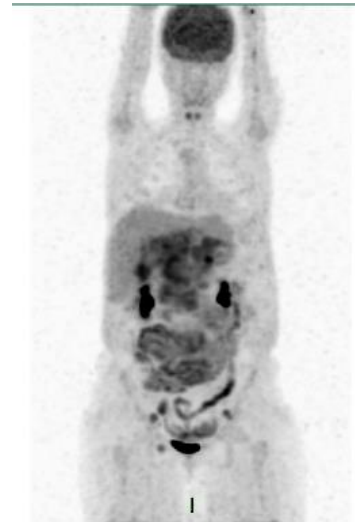
# Caractéristiques cliniques

- ▶ Type scléro nodulaire principalement
- ▶ Atteinte supra diaphragmatique
- ▶ **Retard diagnostic** plus fréquent
- ▶ Plus de formes étendues que chez les enfants

## Forme médiastinale +++



## Forme abdominale (moins)



# Problématiques

- 1) Le retard diagnostic
- 2) Un traitement comme des enfants ou comme des adultes ?
- 3) Comment diminuer les risques à long terme ?



# Le retard diagnostic

- ▶ Stade étendu au diagnostic = 30% des LH = moins bon pronostic que les stades localisés
- ▶ Plus fréquent chez les AJA
- ▶ Facteurs de risques de stade étendu au diagnostic :
  - ❑ Sexe masculin
  - ❑ Niveau socio-économique bas, statut marital
  - ❑ Défaut de couverture sociale

# Le retard diagnostique : des solutions ?



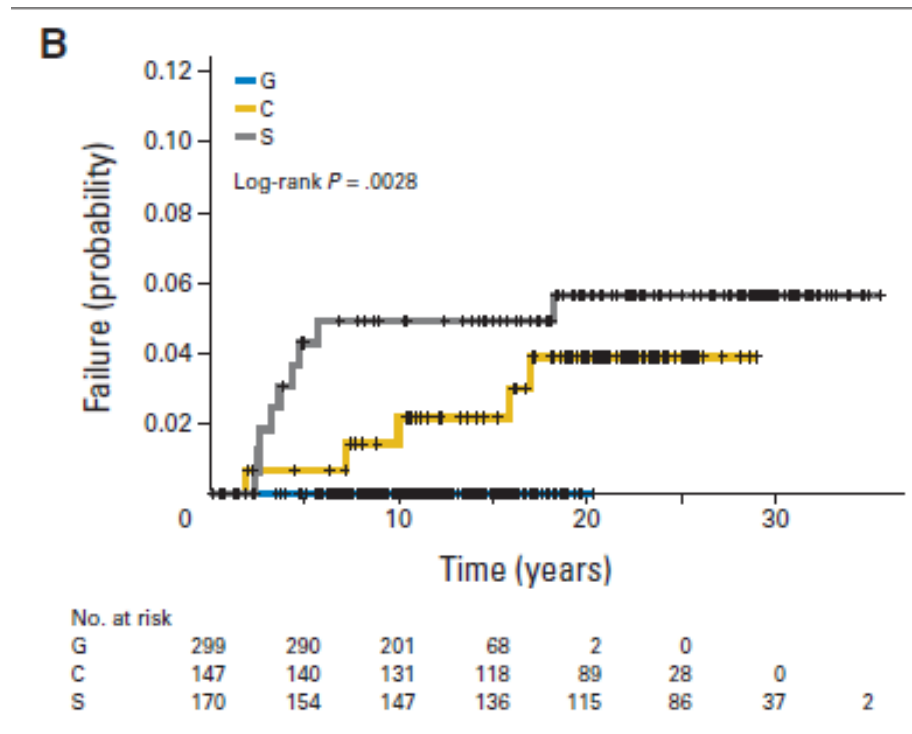
**“LYMPHOME”** 1<sup>er</sup> de sa classe\*,  
il fait un **malheur** chez les ados !

\* le lymphome est le 1<sup>er</sup> CANCER chez l'adolescent et le jeune adulte  
La situation du cancer en France en 2012, INCa, janvier 2013, disponible sur :  
<http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012p45>

- Tournée nationale
- Jeux
- Visite d'établissements scolaires
- ...



# Traitements : évolution



Incidence des LAM/SMD après une première ligne de traitement dans les études G, C et S (Koontz, JCO, 2013)

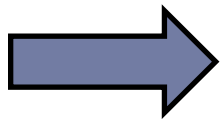
Entre 1974 et 2003



# Traitements : objectifs

## objectifs actuels chez les AJA :

- ▶ Espérance de vie longue
- ▶ Bonne réponse au traitement même en rechute donc :
- ▶ Eviter le « sur-traitement », les risques à long terme et favoriser la qualité de vie

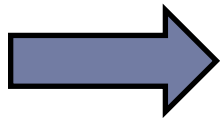


**Protocoles adultes ou pédiatriques ?**

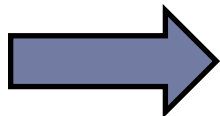


# Traitement : cas clinique

- ▶ Jeune fille de 17 ans
- ▶ Consulte pour une adénopathie cervicale gauche sans signes généraux associés.
- ▶ Au bilan d'extension :
  - ▶ masse médiastinale et splénomégalie nodulaire
  - ▶ Pas de syndrome inflammatoire biologique



Stade III A a



Quel traitement ?



# Traitements : cas clinique

## Adultes

*IIIA = stade étendu*

6 BEACOPPesc

Ou 6 ABVD

*pas de radiothérapie  
sauf si masse résiduelle :  
30Gy*

## Enfants

*IIIA = TG2*

2 OEPA

+ 2 COPDAC

**+/- Rx 20Gy**

( Randomisation si bonne  
réponse après 2 OEPA, **essai  
Euro-Net PHL C1** )

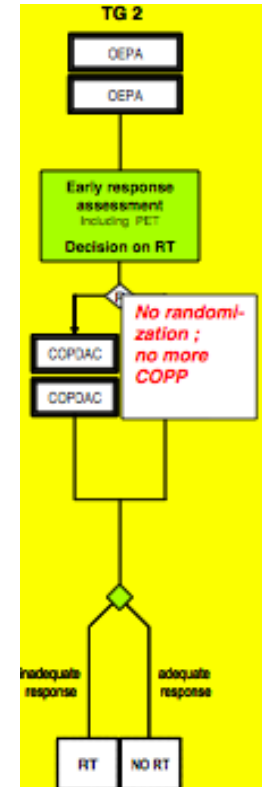
# Traitements : rationnel pédiatrique

- Doses renforcées d'étoposide
- Remplacement procarbazine par dacarbazine (fertilité)
- Équivalence OEPA/COPDAC à OPPA/COPP
- Même traitement filles/garçons

## Contrairement aux adultes :

- Doses moins fortes de chimiothérapie
- Maintien Rxth faibles doses

Essai euronet  
PHL C1



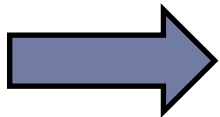
TG-1: patients of stages I A/B and II A

TG-2: patients of stages I<sub>E</sub>A/B, II<sub>E</sub>A, II B or III A

TG-3: patients of stages II<sub>E</sub>B, III<sub>E</sub>A/B, III B or IV A/B

# Traitements : rationnel adulte

- ▶ Abandon de la radiothérapie dans les formes étendues (toxicité)
- ▶ Chimiothérapie seule donc : renforcement des doses
- ▶ 8 ABVD : trop toxique sur le plan cardio-pulmonaire
- ▶ 6 BEACOPPesc > 6 ABVD, mais
  - ▶ Hémato toxicité
  - ▶ Hypofertilité
  - ▶ **Peu de différence en survie globale**



**Discuter intensification du traitement pour les patients répondeurs lents**

**Ou désescalade thérapeutique pour bons répondeurs (essai AHL 2011)**

# Traitements : des doses différentes

mg/m <sup>2</sup>	OEPAx2 + COPDACx2		ABVDx6	BEACOPPesc x6
<b>bleomycine</b>	0		<b>120</b>	60
<b>doxorubicine</b>	160	0	<b>300</b>	210
<b>etoposide</b>	1250	0	0	3600
<b>endoxan</b>	0	2000	0	<b>7500</b>
<b>vincristine</b>	9	6	72 (vinblastine)	8,4
<b>dacarbazine</b>	0	1500	<b>4500</b>	4200 (procarbazine)
<b>prednisone</b>	<b>3000</b>		<b>0</b>	3360

# Protocoles pediatriques ?

## Protocole Euronet C1, résultats en France

2 groupes : plus de 15 ans (n=195) et moins de 15 ans (n=292).

Pas de différence significative en terme de survie globale et en terme de survie sans événement à 6 ans entre les groupes >15ans et <15ans.

### En terme d'épidémiologie :

plus de filles (sexe ratio M/F 0,8 vs 1,1)

plus de stade étendu (51% de TG3 vs 44%)

# Protocoles adultes ?

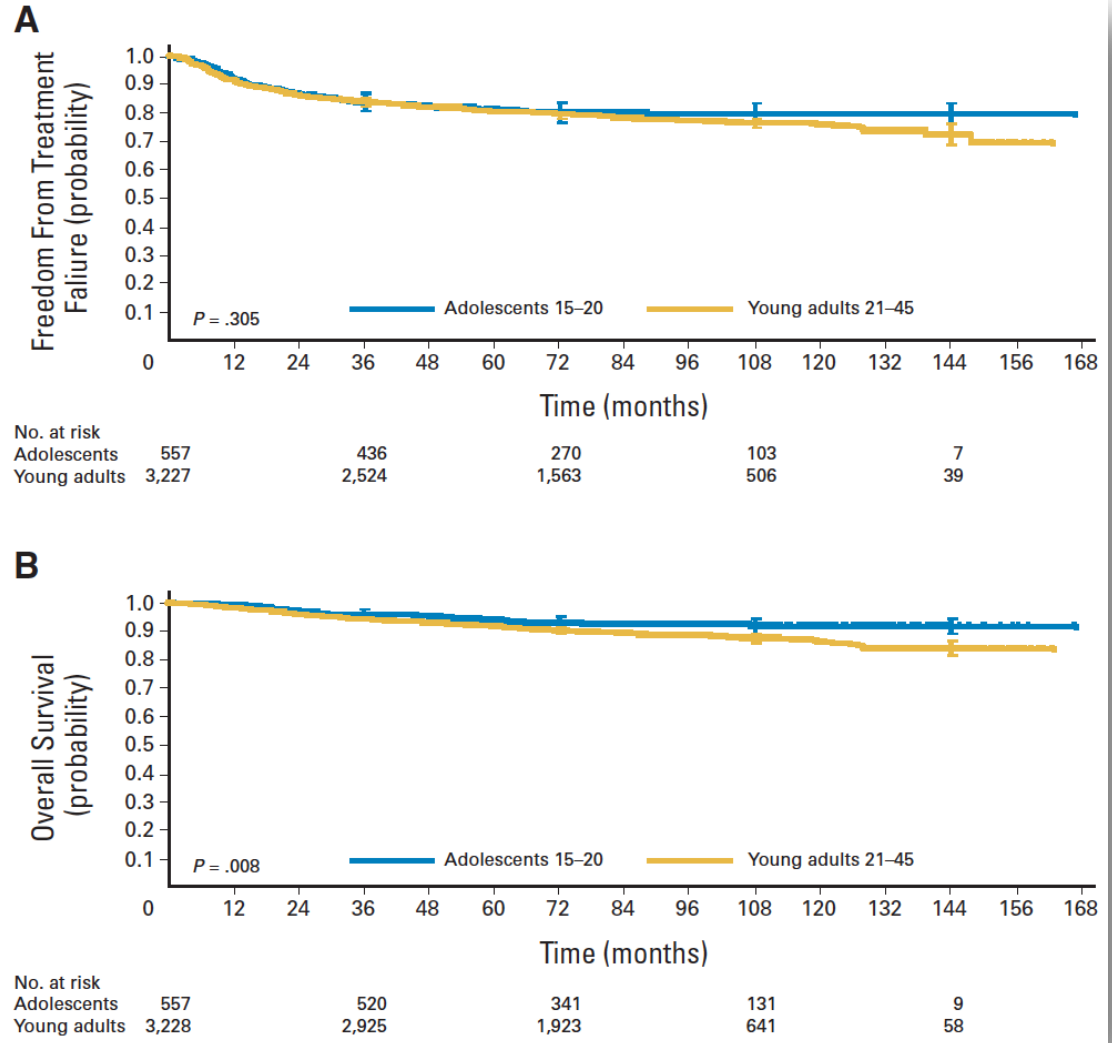
Patients de 15 à 45 ans traités avec des protocoles adultes type ABVD selon le GHSG trial.

Survie globale à 10 ans :

93,6% chez les 15-20 ans

90,9% chez les 21-45 ans

**Pas de différence significative**





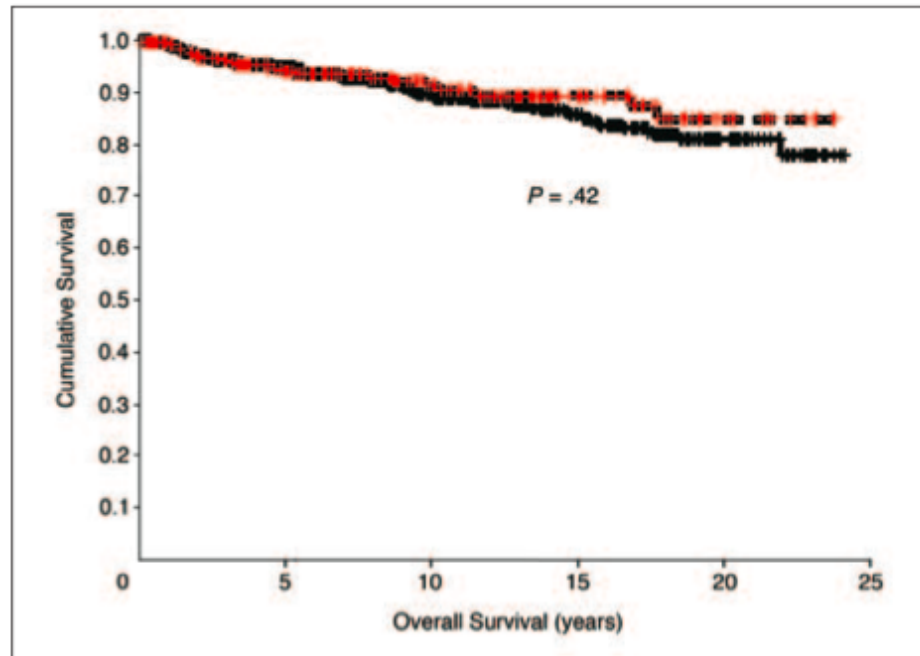
# Protocoles adultes ?

Patients de 16 à 45 ans  
traités par des protocoles  
adultes (étude canadienne)  
Entre 1981 et 2004.

Survie globale à 10 ans :

91% chez les 16-21 ans  
89% chez les 22-45 ans

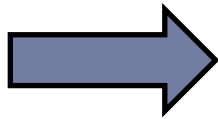
**Pas de différence  
significative**



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

# Traitement : adultes ou enfants ?

- ▶ Pas de consensus, car pas d'étude randomisée comparative
- ▶ Protocole AJA spécifique ?



**COLLABORATION**  
entre les équipes +++

Et inclusion dans des essais  
thérapeutiques



# Risques à long terme

## ▶ 5 premières années

- ▶ **Rechute** => suivi clinique, biologique et radiologique, espacé progressivement
- ▶ **Hémopathies**

## ▶ Après 5 ans :

- ▶ **Cancers secondaires**
  - FDR : radiothérapie et alkylants

11% à 20 ans

26% à 30 ans

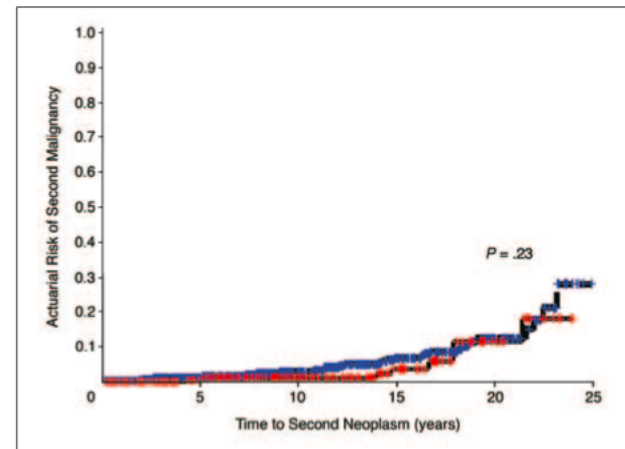


Fig 7. Actuarial risk of second malignancies in adolescents and young adults with Hodgkin's lymphoma. Adolescent in red; adult in blue.

Foltz, JCO, 2006

# Risques à long terme : néoplasies

## Cancer du sein

FDR : femme, radiothérapie, autour de la puberté

- ⇒ auto palpation
- ⇒ suivi par imagerie
  - 8ans après fin de traitement
  - à partir de 30 ans

Tableau 14. Classement des principales localisations selon l'excès de risque absolu

Niveau de risque	Localisation du second cancer	RR*	Excès de risque absolu (/10 000 personnes années)		
			[CURTIS2006]	[DORES2002]	[NG2002]
Risque de niveau 1	Sein	2,45	17	11	21
Risque de niveau 2	Poumon	2,76	10	10	11
	Lymphome non hodgkinien	5,81	8	5	14
	Leucémie aiguë myéloïde	18,59	6	6	14
Risque de niveau 3	Endomètre	2,28	3	-	-
	Tissu mou	8,44	2		
	Côlon	1,48	2		
	Estomac	3,10	2		
	Thyroïde	3,03	1		
	Mélanome cutané	1,61	1		
	Glandes salivaires	10,72	1		

\* : données issues de l'étude publiée par Curtis *et al.* [CURTIS2006] ; RR : risque relatif ; A : adulte ; N : effectif ; np : non précisé ; P : pédiatrique ; Pop. : population.

## Cancer du poumon

FDR : tabac, radiothérapie thoracique, alkylants

=> sevrage tabagique ++

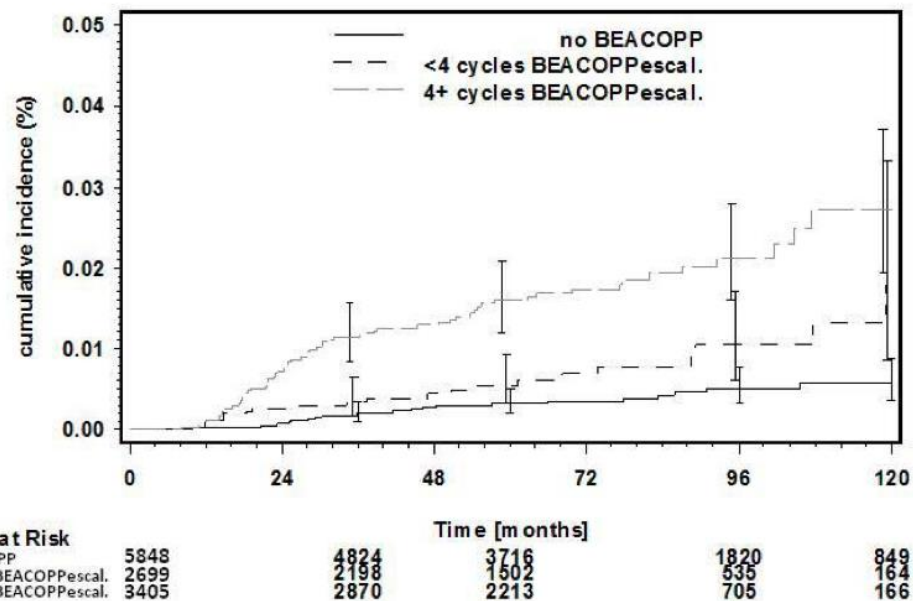
## Cancers cutanés

Surveillance mensuelle et examen dermato annuel (zones irradiées +++)

# Risques à long terme : hémopathies

Eichenauer et al, blood, 2014

- 11952 patients
- De 1993 à 2009
- Traitements type ABVD ou BEACOPP
- **Rare (0,9%)**
- Survenue **12 à 36 mois** après la fin du ttt



FDR :

- **Plus de 4 cures de BEACOPPesc**
- **Patients plus âgés**
- **EFRT**

# Risques à long terme : cardiovasculaires

- ▶ Incidence de 24% à 20 ans
- ▶ 10 ans après et pendant au moins 25 ans
- ▶ Atteintes coronaires, cardiomyopathies et valvulopathies
- ▶ FDR : FDRCV, anthracyclines, alkylants, rxth thoracique

=> Dépistage et contrôle des FDRCV

=> Suivi cardiologique dès la fin du traitement si reprise activité physique ou survenue d'une grossesse

# Risques à long terme : autres

- ▶ Atteintes pulmonaires (pneumopathies interstitielles, fibrose ...)
- ▶ Dysthyroïdie
  - ▶ Au moins TSH annuelle si Rxth supradiaphragmatique
- ▶ Troubles endocriniens
  - ▶ Hypofertilité (FDR : hommes et alkylants : BEACOPP +++)
  - ▶ Ménopause précoce
    - Dépistage ostéopénie
- ▶ Fatigue, anxiété, troubles psychosociaux ...
  - ▶ Traitement ambulatoire avec poursuite de la scolarité au maximum (1/3 temps +++ ) et de la vie sociale
  - ▶ Adapter le suivi à la gravité de la maladie initiale

# Nouvelles thérapeutiques : brentuximab

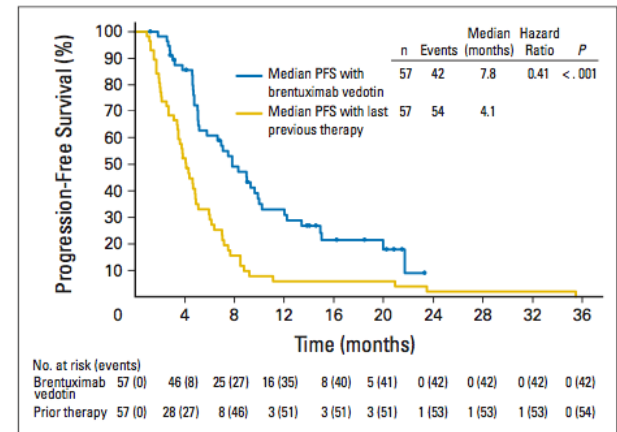
- Anti CD30 + monomethyl auristatin E => apoptose (internalisation puis transport via le lysosome)
- 1,8mg/kg toutes les 3 semaines
- 102 patients, en rechute ou réfractaires après autogreffe
  - ⇒ ORR = 75% et CR = 34%

- EI grade 3 ou 4 chez 55% des patients
  - Neuropathie périphérique
  - Cytopénies, mais 0 aplasie fébrile

## **EN COURS :**

**-Phase I, patients non traités  
(remplace la bléomycine dans l'ABVD)**

**-Phase III, post auto**



**Fig 3.** Progression-free survival (PFS) achieved with brentuximab vedotin compared with PFS achieved with the last prior therapy. Data shown are median PFS as assessed by investigator in the subset of patients (n = 57) who received systemic therapy after autologous stem-cell transplantation and before receiving brentuximab vedotin.



# Conclusion

- Hémopathie la plus fréquente chez les AJA
- Bon pronostic à la fois dans les protocoles adultes et pédiatriques
- Prise en compte des séquelles du fait de l'âge des patients
  
- Objectifs :
  - Sensibilisation pour éviter le retard diagnostique
  - Cibler les bons répondeurs précoces pour éviter le sur-traitement
  - Inclusion dans les protocoles thérapeutiques
  - Discussion entre les équipes d'hématologie adultes et pédiatriques
  - Suivi au long terme par les différents spécialistes pour détecter les risques liés au traitement
  - Sevrage tabac +++



# Merci de votre attention

## Remerciements :

- Pr Thierry Leblanc, service d'hématologie pédiatrique, hôpital Robert Debré
- Dr Pauline Brice, service d'hématologie lymphoïde, hôpital Saint Louis
- Pr Nicolas Boissel, service d'hématologie unité AJA, hôpital Saint Louis
- Pr Judith Landman Parker, service d'hématologie pédiatrique, hôpital Armand Trousseau
- Alice Wolfrom, Sylvain Carras, membres du bureau de l'aih



Société française  
d'hématologie



Association des internes  
d'hématologie