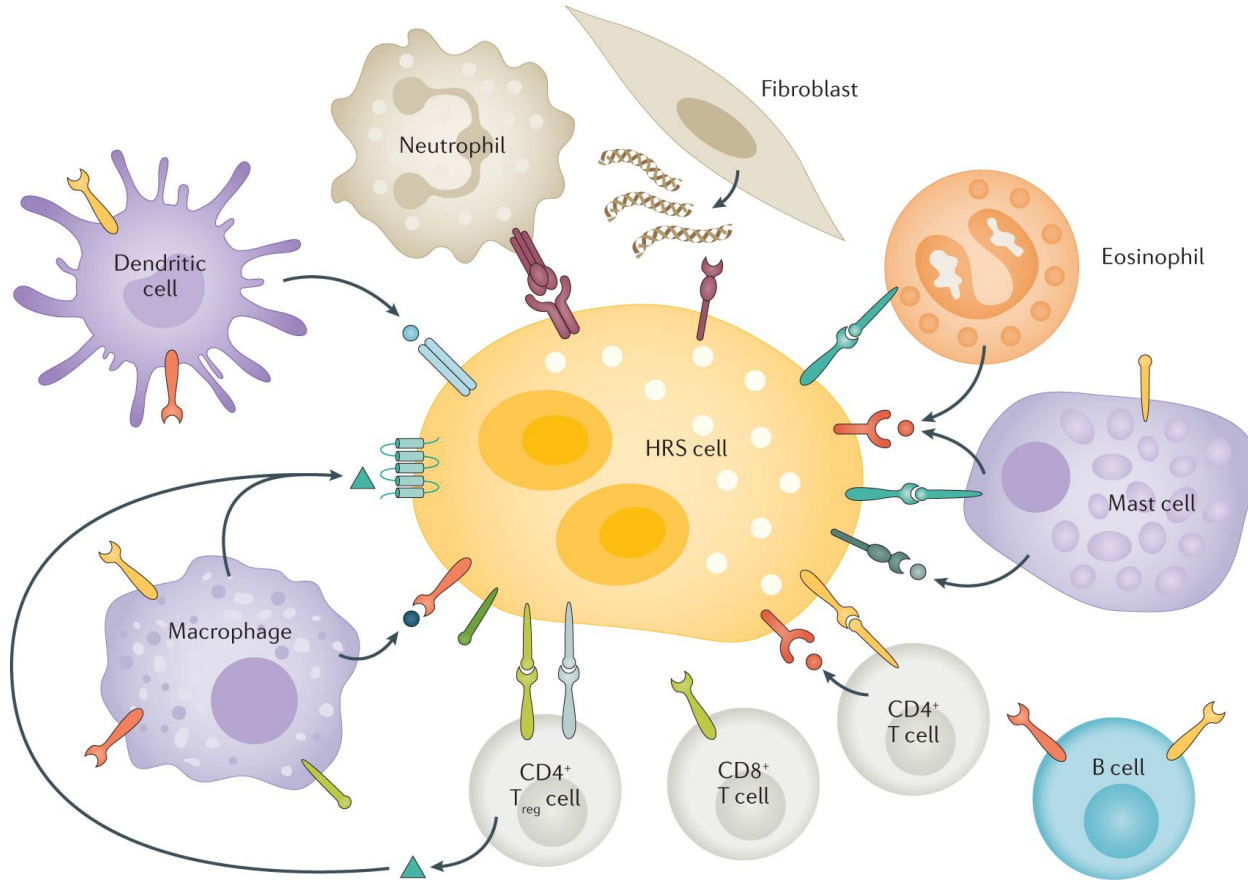
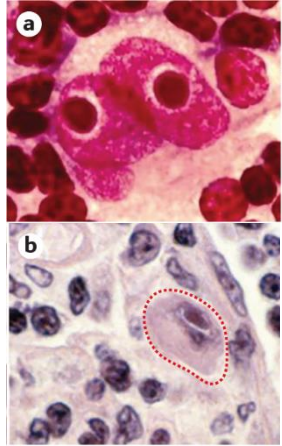


# Lymphome de Hodgkin

## Prise en charge en 2021

1. Introduction
  - a. Epidémiologie, sous types et micro-environnement
  - b. Bilan initial
  - c. Importance de la TEP
  - d. Un mot sur la radiothérapie
2. 1ère ligne thérapeutique: traitement adaptée aux FDR
  - a. Stades localisés favorables
  - b. Stades localisés défavorables
  - c. Stades avancés
  - d. > 60 ans
3. 2eme ligne thérapeutique
4. après la deuxième rechute
5. Perspectives
6. Synthèse

# Importance du micro-environnement

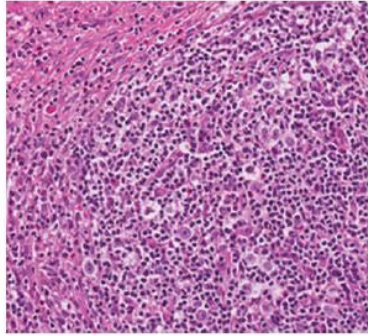


- APRIL
- BCMA
- CD30
- CD30L
- CD40
- CD40L
- CD74
- CCL5
- CCR5
- Collagen
- DDR1
- HGF
- IL-3
- IL-3R
- MET
- MIF
- NGF
- OX40
- OX40L
- PD1
- PDL1
- PDL2
- TRKA

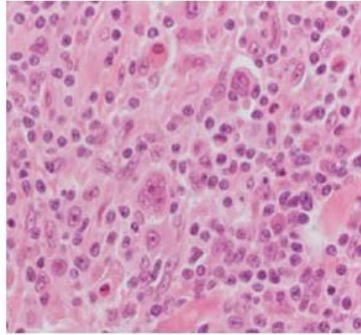
# Sous-types histologiques



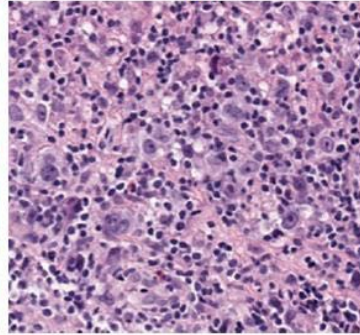
NSHL



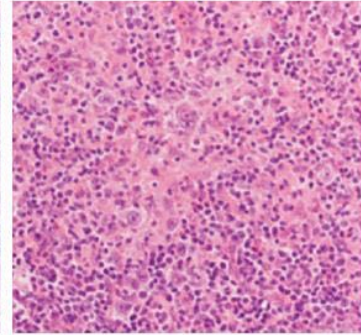
MCHL



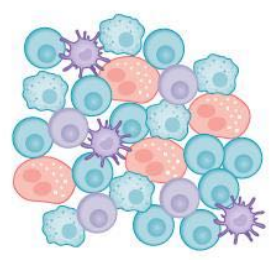
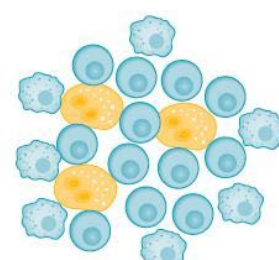
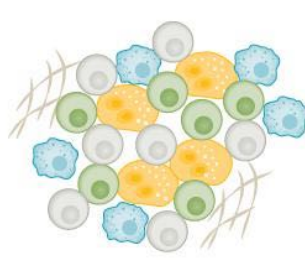
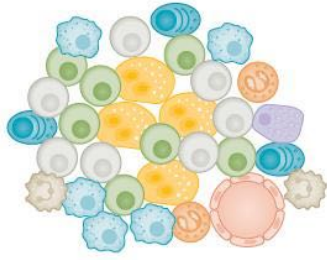
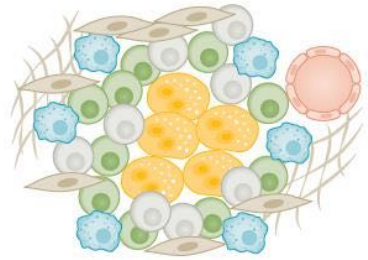
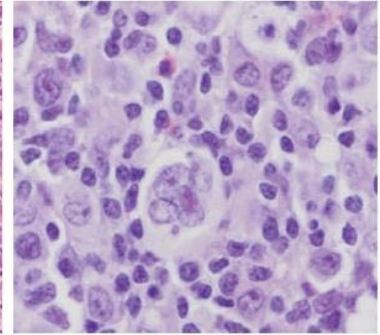
LDHL


















LRHL

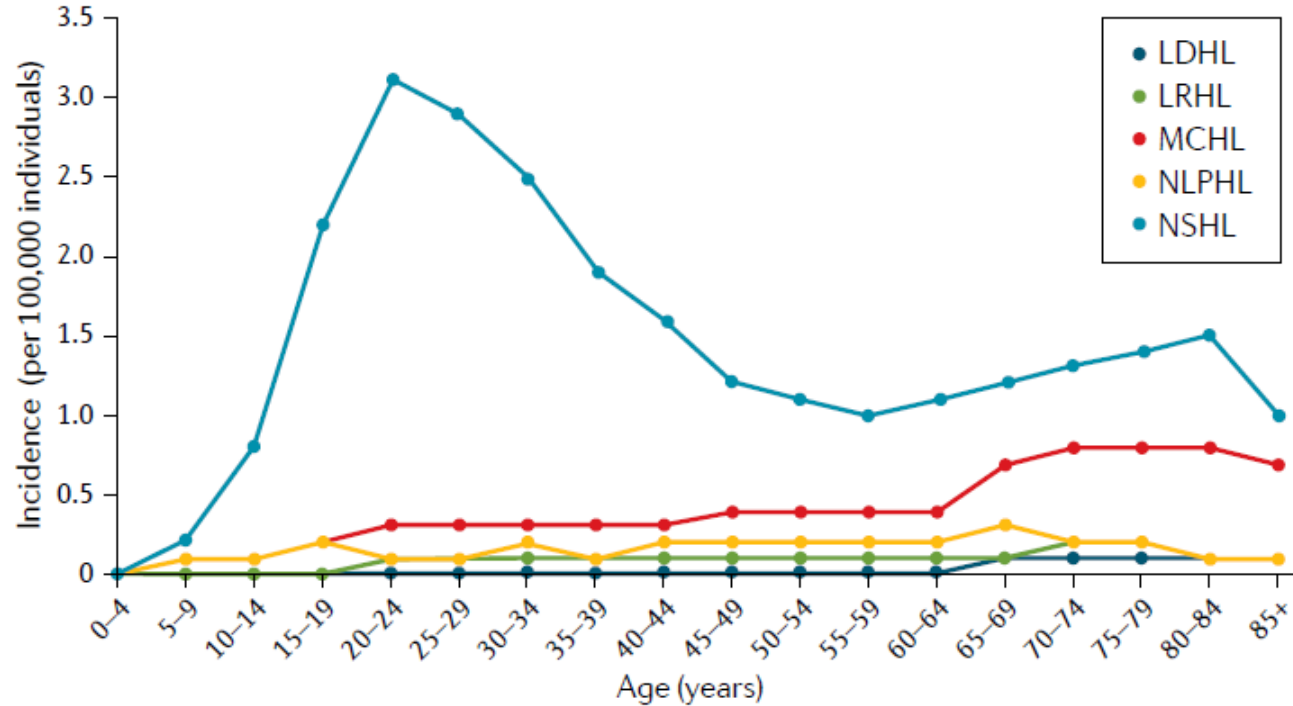


NLPHL

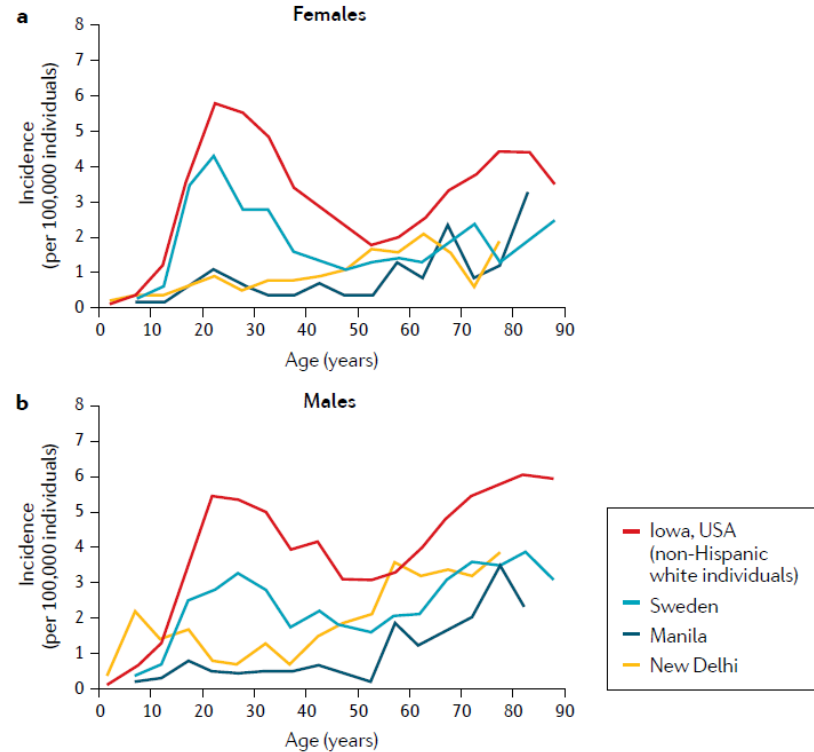


 Blood vessel	 CD4+CD40L+ T cell	 CD4+PD1+ T cell	 Eosinophil	 Fibroblast	 Fibrosis	 Follicular dendritic cell
 T follicular helper cell	 Histiocyte	 HRS cell	 LP cell	 Mantle zone B cell	 Mast cell	 Neutrophil
						 Plasma cell

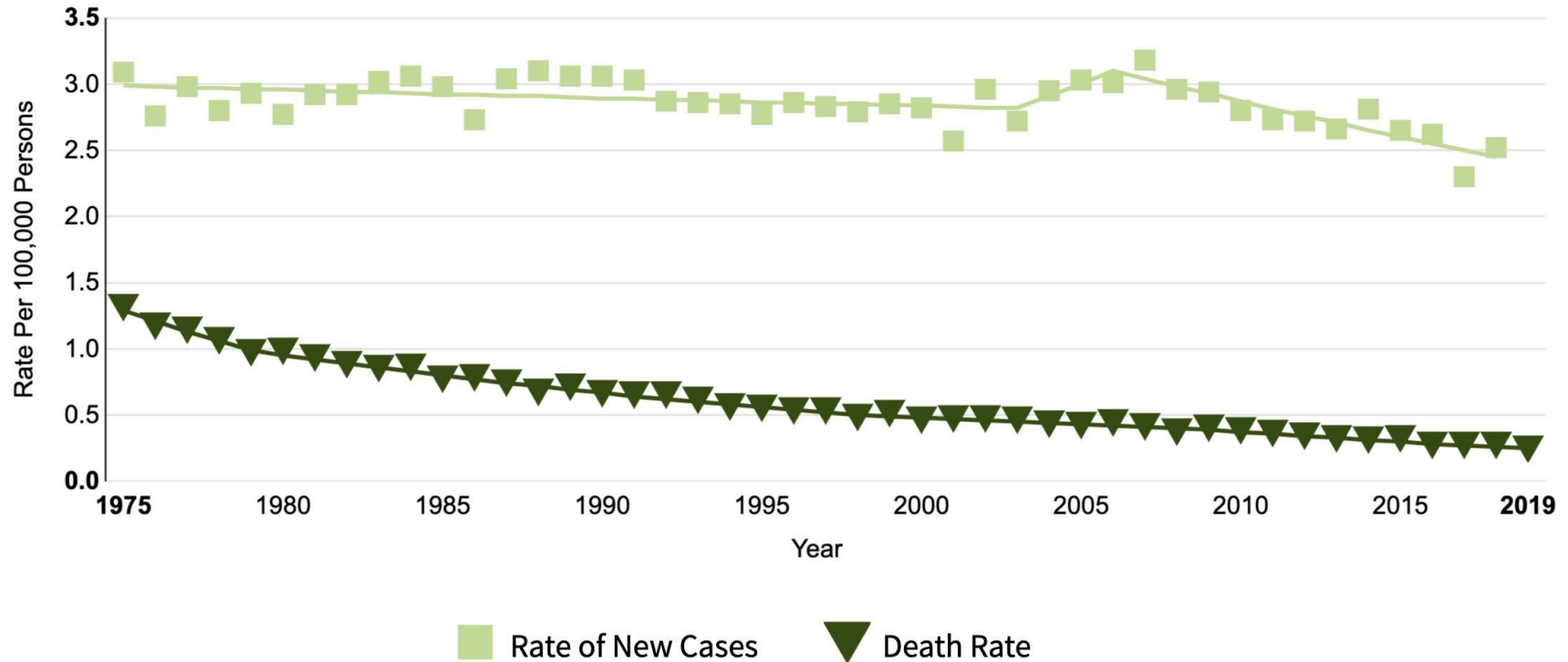
# 2 pics d'âge au diagnostic



# Incidence plus importante dans les pays riches



# Incidence et survie



Incidence stable (3/100k), diminution progressive et continue des décès: 1.3/100k → 0.2/100k  
90% de guérison pour les stades localisés et 80% pour les stades avancés

## Bilan diagnostique et pré-thérapeutique

- RxT
- TDM CTAP
- Morpho TEP
- Pas de BOM
- NFS, VS, CRP, iono, urée, créat, BH, LDH, albuminémie,
- Sérologies VIH, VHB, VHC
- Test de grossesse chez la femme + AMH (estimation de la réserve folliculaire)
- Pose d'une VVC (PAC)
- TSH + panoramique dentaire +/- gouttière fluorée avant irradiation cervicale
- Estimation de la FEVG (ETT ou scintigraphie)
- EFR (si fumeur)
- CECOS +++



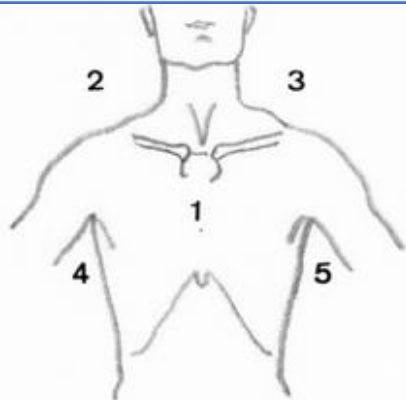
# Bilan initial

TEP-TDM : Stade selon Ann Arbor (rate = ganglion dans le LH)

A / B            a / b

Estimer le champs d'irradiation pour les stades localisés

Bulky? (RxT +++)



1 : médiastin (antéro-supérieur, hiles, sous-carénaire, mammaire interne...)

2 : cervical et/ou sus-claviculaire droit

3 : cervical et/ou sus-claviculaire gauche

4 : axillaire et/ou rétro-pectoral droit

5 : axillaire et/ou rétro-pectoral gauche

Nombre de territoires ganglionnaires atteints  
pour définir le facteur de risque :

EORTC : 4 ou 5

GHSg : 3, 4 ou 5

$$\text{Rapport MT} = \frac{\text{Diamètre maximum du médiastin}}{\text{Diamètre maximum du thorax en T5-T6}}$$

**1ere ligne thérapeutique =  
adaptée aux FDR**

# FDR selon le GHSG

	IA, IB, IIA	IIB	IIIA/B	IVA/B
Pas de facteur de risque	Stades localisés <b>favorables</b>		Stades <b>avancés</b>	
≥3 aires gg (2 aires gg si B)	Stades localisés défavorables / stades <b>intermédiaires</b>			
VS > 50				
Gros médiastin (>10cm ou IMT > 0,3)				
Atteinte extra-nodale				

# FDR selon le GHSG

	IA, IB, IIA	IIB	IIIA/B	IVA/B		
Pas de facteur de risque	Stades localisés <b>favorables</b>		Stades <b>avancés</b>			
≥3 aires gg ( <del>2 aires gg si P</del> )	Stades localisés défavorables / stades <b>intermédiaires</b>					
VS > 50						
Gros médiastin (>10cm ou IMT > 0,3)					localisé défavorable	
Atteinte extra-nodale						

FDR selon le LYSA:

- > 49 ans
- VS > 30 si signes B

# Hodgkin 1ère ligne > 22-25 ans

## Stades précoces

## Stades intermédiaires

## Stades avancés

### Stade I/II SANS les facteurs suivants :

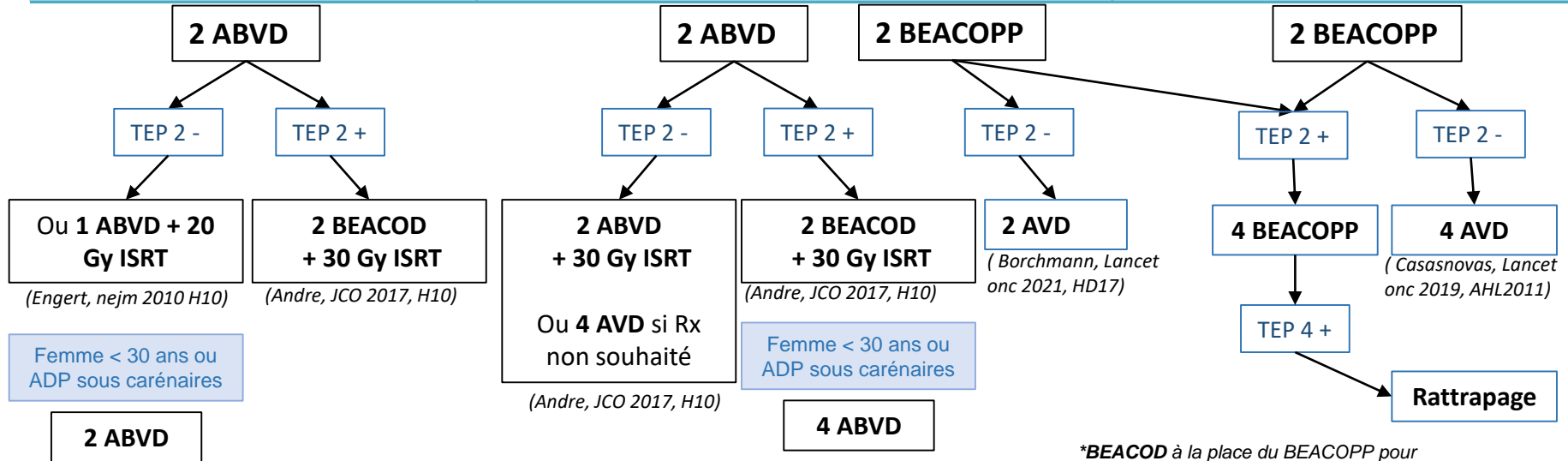
- > 2 aires ganglionnaires
- VS > 50
- Atteinte extra-nodale
- Gros médiastin

### Stade I/IIA AVEC un des facteurs suivants :

- > 2 aires ganglionnaires
- VS > 50
- Atteinte extra-nodale
- Gros médiastin

### Stade IIB avec :

- Atteinte extra-nodale
  - Ou gros médiastin
- ### Stade III/IV



\*BEACOD à la place du BEACOPP pour les patients en âge de procréer

# Importance du TEP TDM

## <sup>18</sup>F-FDG uptake

1	No uptake
2	Uptake lower than or equal to that of mediastinal blood pool
3	Uptake higher than that of mediastinum and lower than or equal to that of the liver
4	Uptake moderately higher than that of the liver at any site
5	Uptake markedly higher than that of the liver at any site or at new sites of disease, or both
X	New areas of uptake unlikely to be related to lymphoma

<sup>18</sup>F-FDG= fluorodeoxyglucose F<sup>18</sup>. TEP=technical expert panel.

**Table 1: TEP evaluation after two chemotherapy cycles using Deauville criteria 5-point scale<sup>21</sup>**

Validation des critères du protocole  
AHL2011 (2)  
**RC = score de Deauville 1 à 3 et  
Deauville 4 jusqu'à 140 % du foie**

Validé sur HD18 du GHSG (3)

# TEP 4 + en fin de traitement

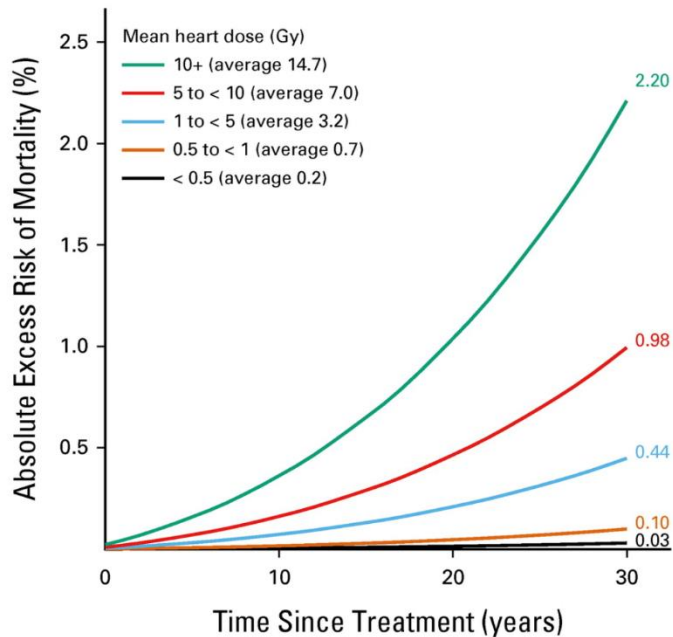
Biopsie si faisable +++

Si négative, mieux vaut ne rien faire et surveiller les patients de près avec un nouveau PET entre 8 à 12 semaines plus tard et refaire biopsie ou confirmer la progression par une augmentation de volume de plus de 25 %.

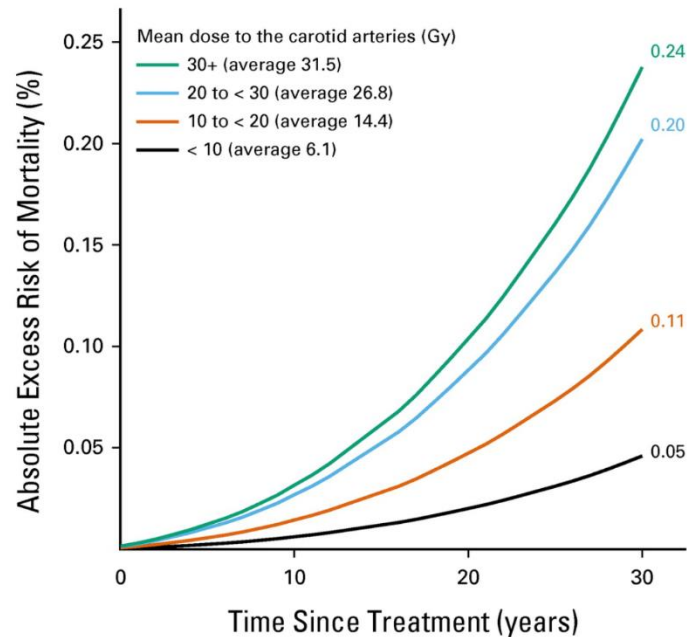
Eviter d'intensifier les traitements sur des images douteuses +++

# Radiothérapie: restriction des champs irradiation

**C** Radiation-Related Mortality from Heart Disease

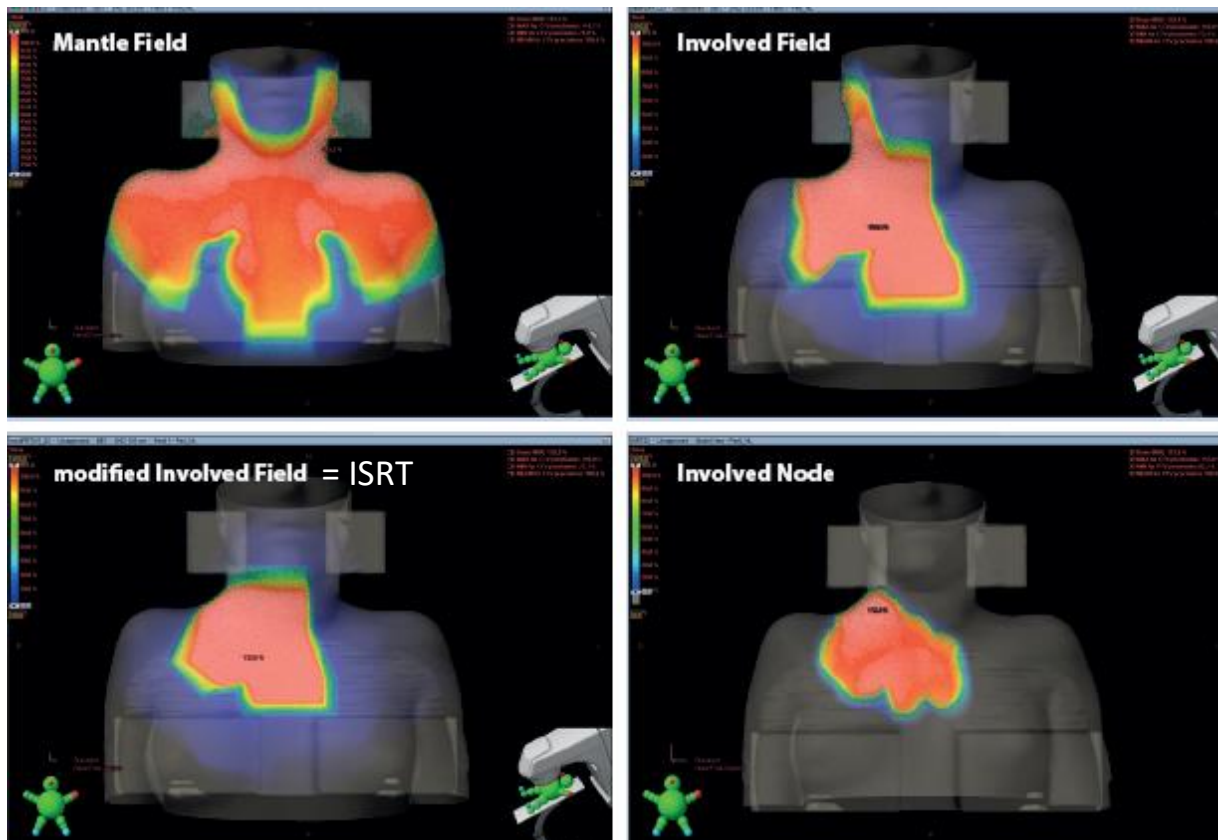


**D** Radiation-Related Mortality from Stroke





# Radiothérapie: champs d'irradiation



INRT = Tep en position de radiothérapie

# Radiothérapie: complications à long terme

## Irradiation cervicale

- **Hypothyroïdie** (pic 3-5 ans)

## Irradiation médiastinale

- **Coronaropathies** (augmentation du risque après 5-10 ans)  
suivi cardio systématique après 40-50 ans
- **Cancer du sein** (majoration du risque > 10ans)
- **Cancer du poumon** (majoration du risque > 10ans +  
Tabac)
- **Fibrose pulmonaire**

## Irradiation Abdominale

- **Ménopause précoce**

# 1ère ligne: Traitement adapté aux FDR

	IA, IB, IIA	IIB	IIIA/B	IVA/B
Pas de facteur de risque	Stades localisés <b>favorables</b>		Stades <b>avancés</b>	
≥3 aires gg	Stades localisés défavorables / stades <b>intermédiaires</b>			
↑VS				
Gros médiastin				
Atteinte extra-nodale				

# Stades localisés Favorables > 22-25 ans

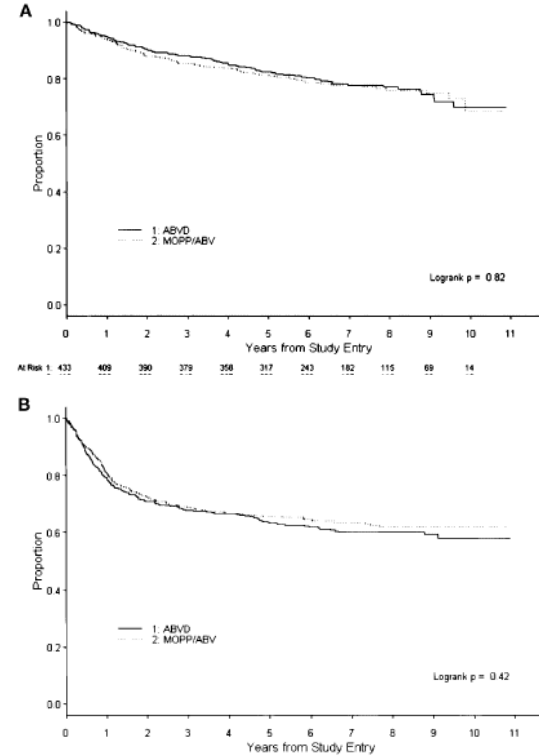
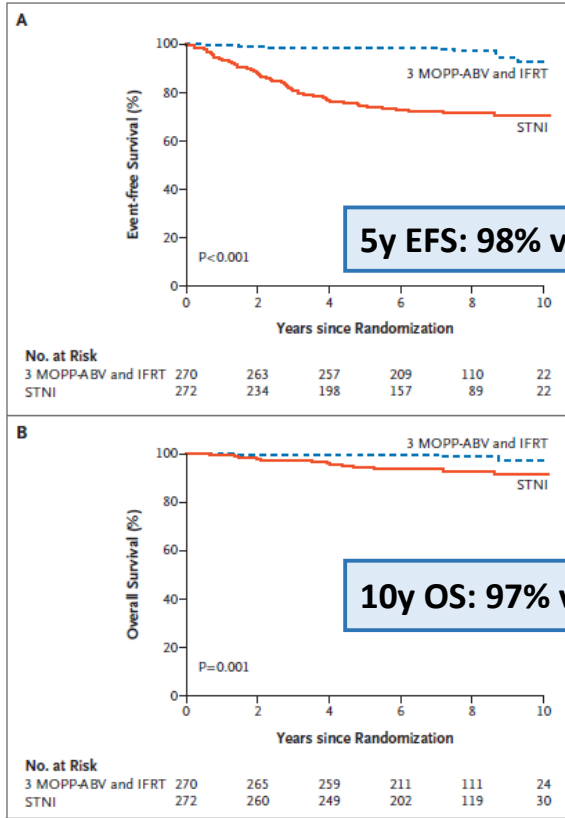
**2 ou 3 ABVD + 20 Gy**

Femme < 30 ans ou  
ADP sous carénares

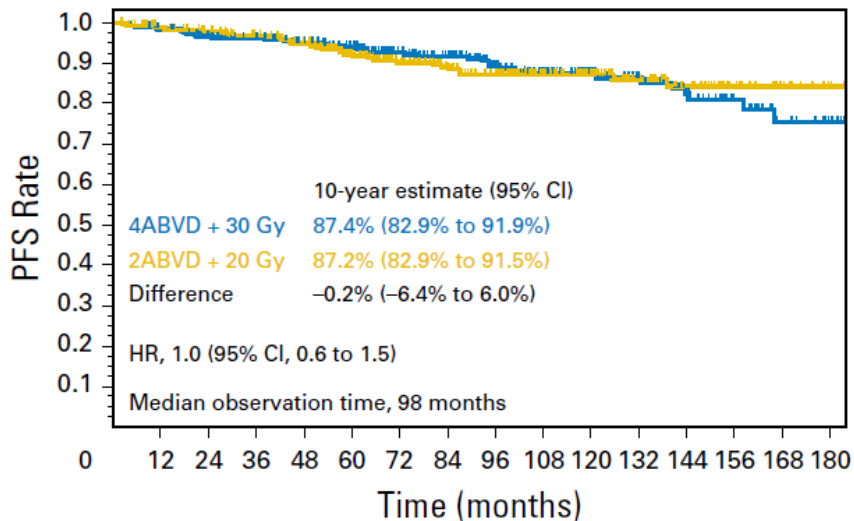
**4 ABVD**

# H8F: 3 MOPP-ABV + IFRT

# ABVD = MOPP-ABV

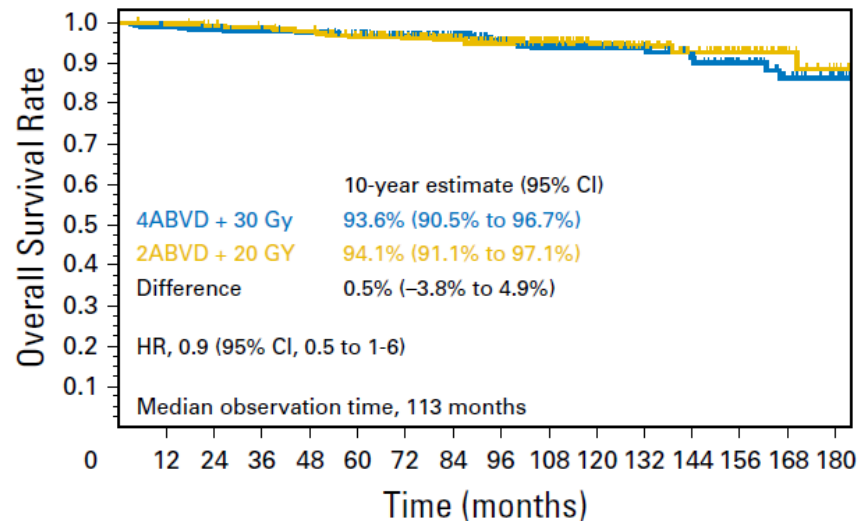


# Stades localisés favorables – HD10



No. at risk

298	286	273	265	249	233	197	177	145	123	92	71	54	37	23	15
299	285	275	262	250	219	185	163	139	106	87	63	48	31	16	6

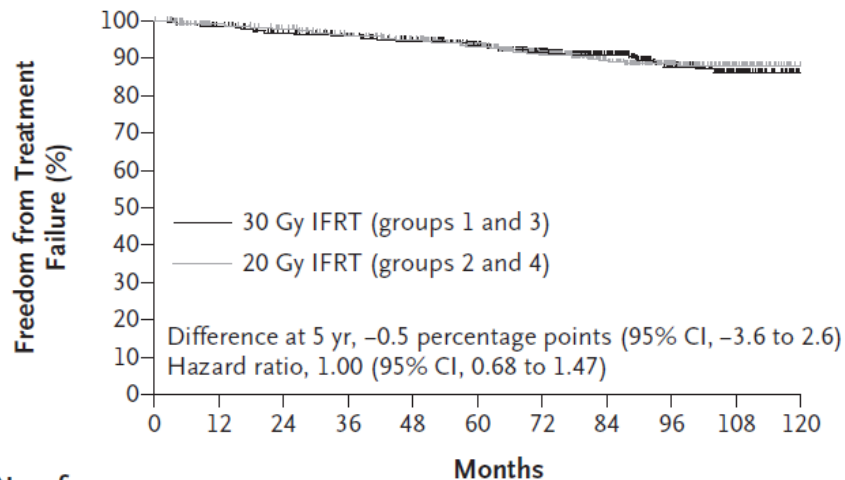


No. at risk

298	293	289	286	283	275	256	232	193	163	121	92	77	55	39	25
299	298	293	289	285	275	259	226	194	153	112	79	64	46	24	12

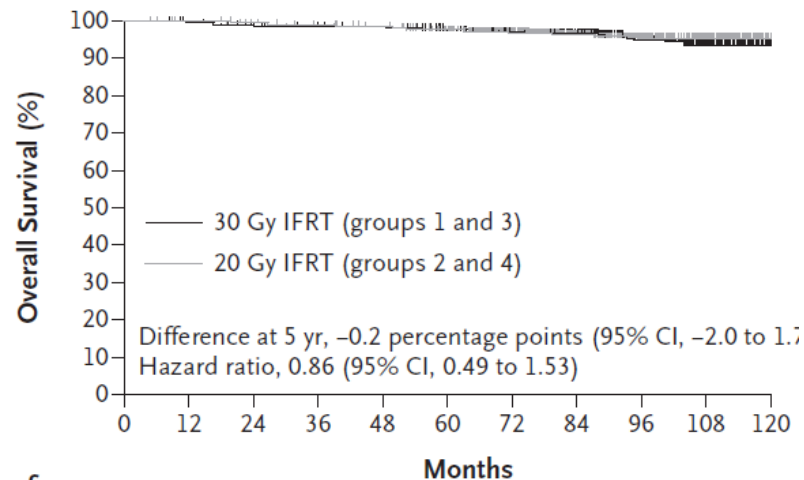
# Stades localisés favorables – HD10

## B Radiation Therapy Comparison



No. of Patients at Risk

30 Gy IFRT	575	553	526	499	471	426	328	235	139	61	8
20 Gy IFRT	588	550	531	502	478	411	314	215	123	50	7

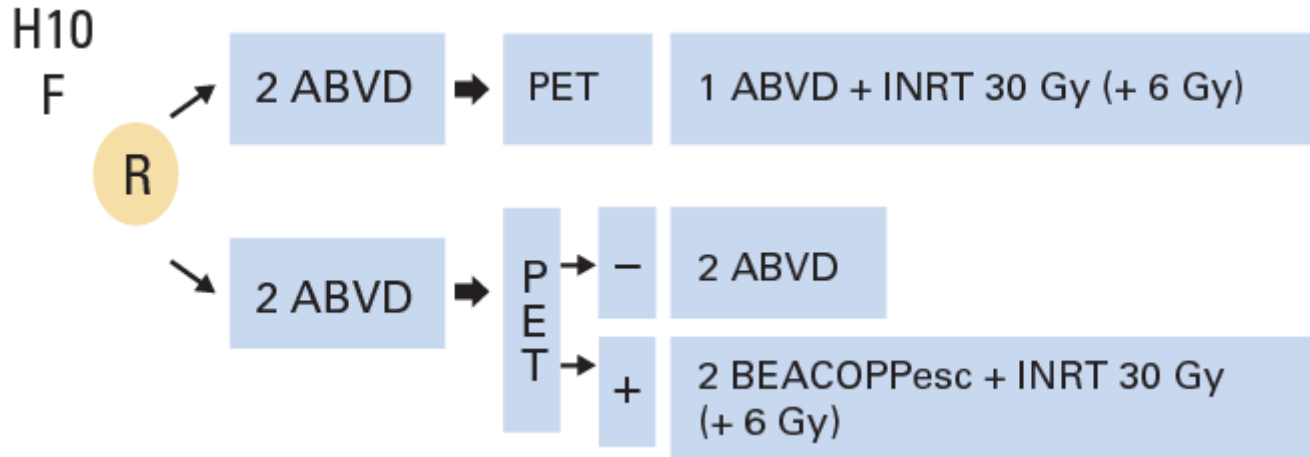


No. of Patients at Risk

30 Gy IFRT	575	570	561	556	552	535	469	352	228	125	32
20 Gy IFRT	588	583	575	568	560	539	468	346	232	131	28

Standard en Allemagne: 2 ABVD + 20 Gy IFRT

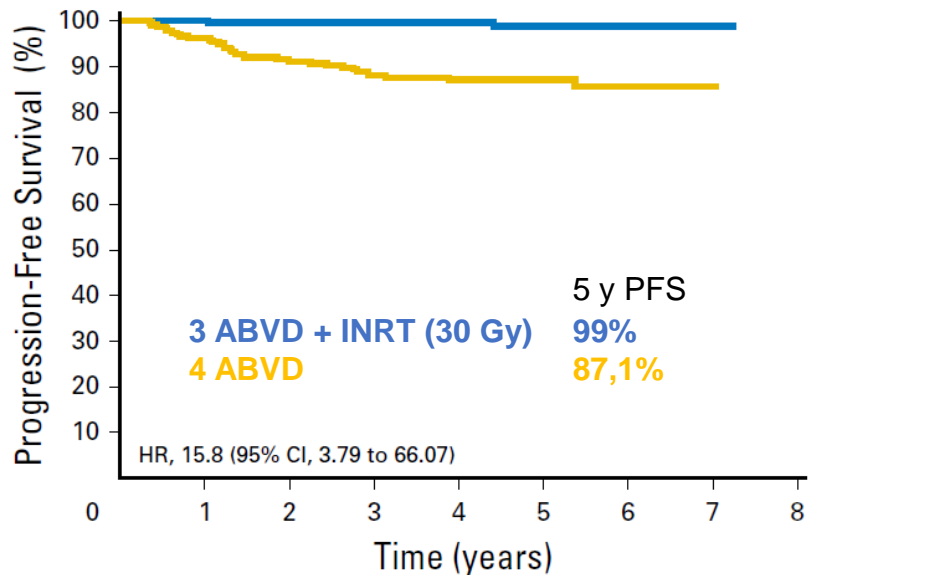
# Stades localisés favorables: H10F





# Stades localisés favorables: H10F

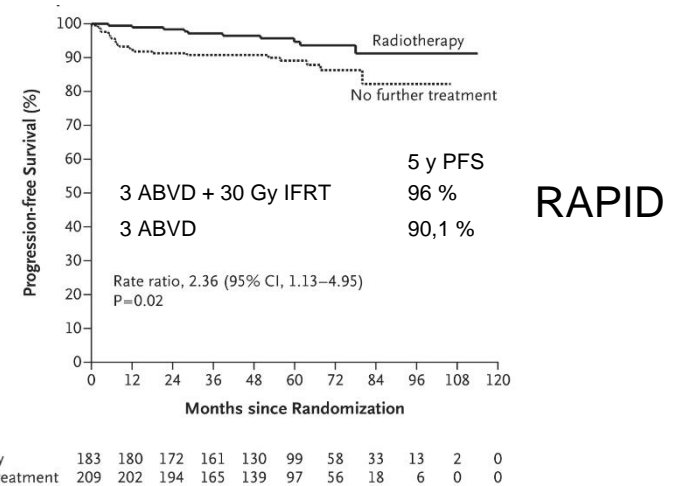
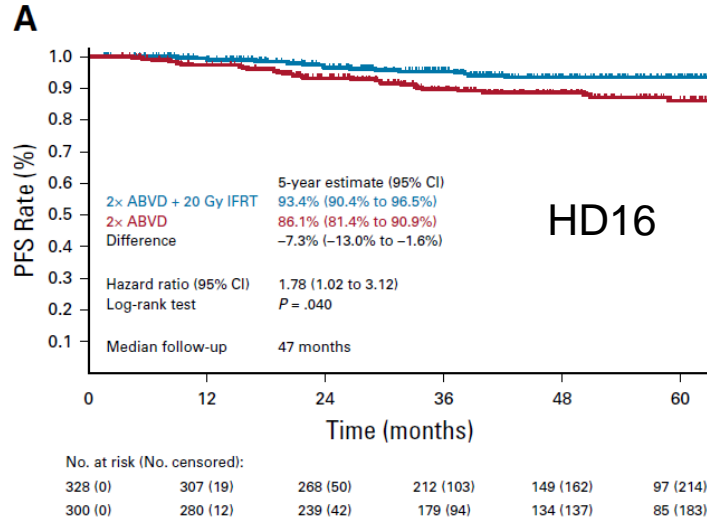
**A**



O	n	No. at risk:							
2	227	223	221	216	203	112	25	2	— ABVD + INRT
31	238	228	214	198	177	105	29	2	— ABVD only

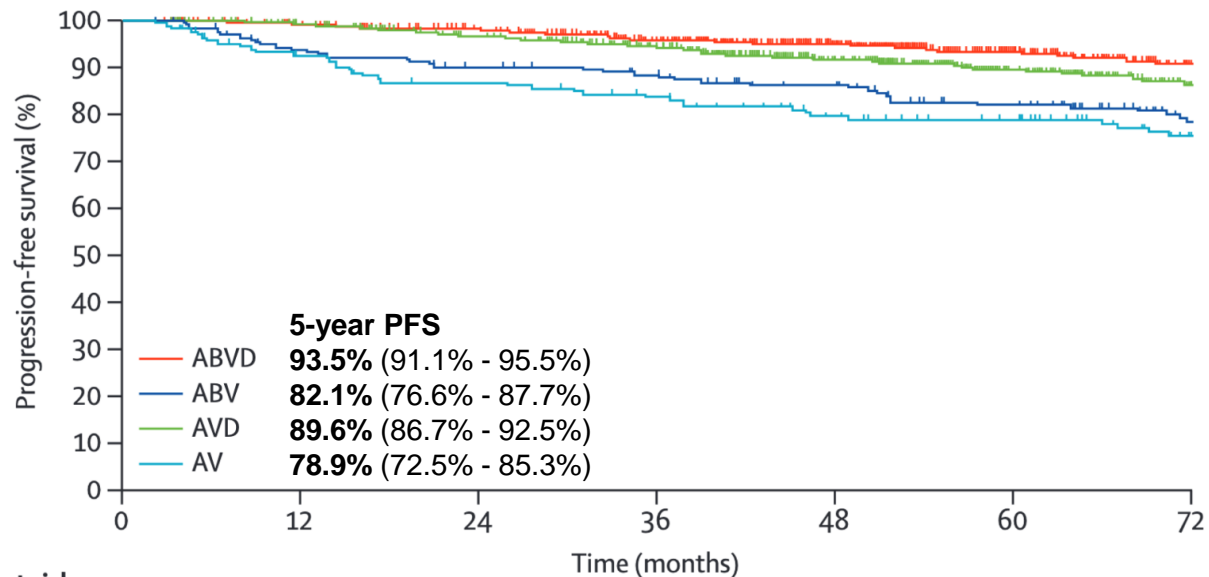
Standard en France: 3 ABVD + 20 Gy IFRT

# Radiothérapie guidée par la TEP



L'omission de la radiothérapie entraine une baisse de la PFS sans différence en OS  
la radiothérapie reste importante même pour les patients localisés favorables TEP 2 -

# Tentatives de diminution de la chimio-intensivité (HD13)

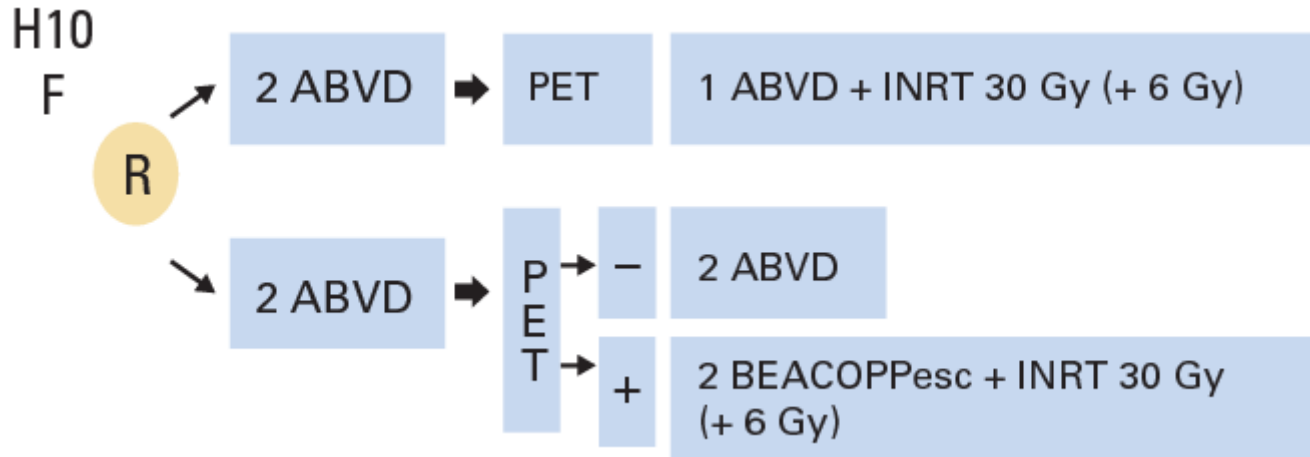


## Number at risk

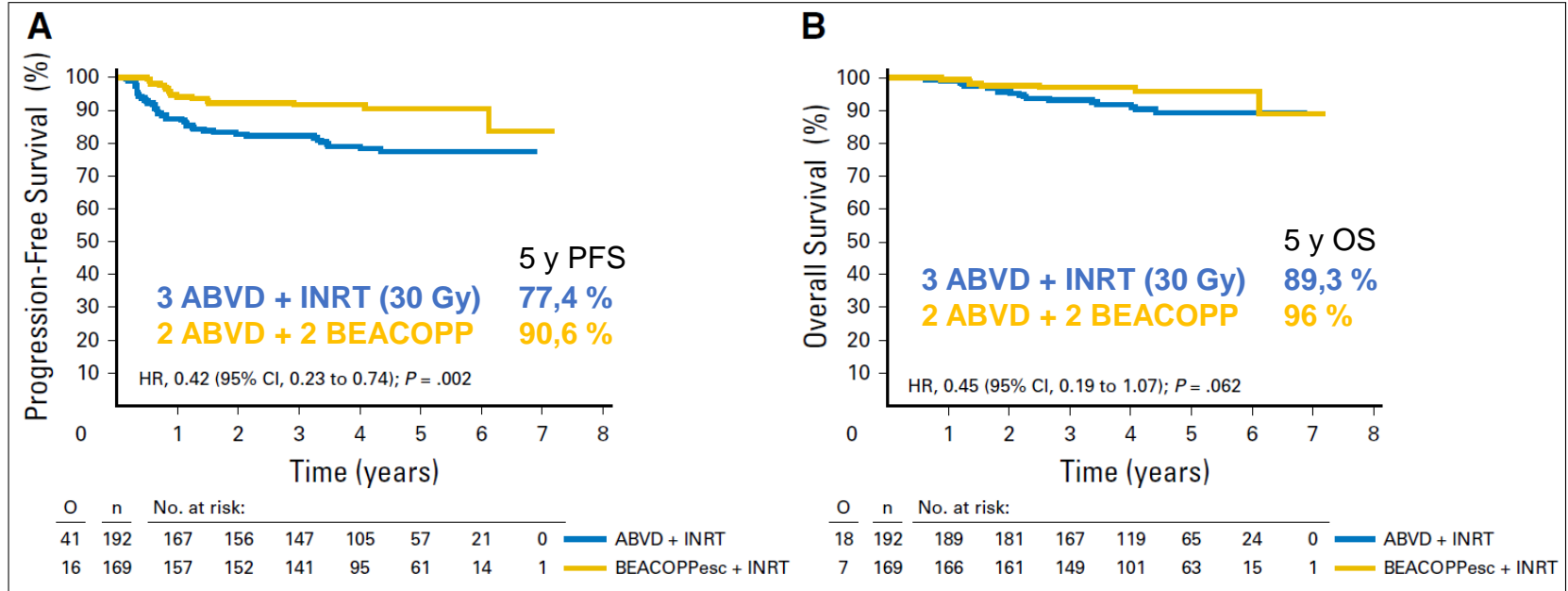
	0	12	24	36	48	60	72
ABVD	566	539	505	442	330	209	120
ABV	198	180	170	162	149	132	102
AVD	571	545	500	443	323	215	118
AV	167	147	136	128	112	102	79

L'omission d'une molécule de l'ABVD entraîne une baisse de la SSP

# Stades localisés favorables: H10F



# Intensification guidée par la TEP



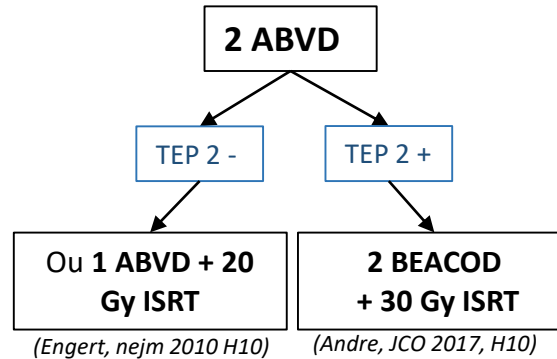
Escalade au BEACOPPesc si TEP2+ après 2 ABVD

# Hodgkin 1ère ligne > 22-25 ans

## Stades précoces

**Stade I/II SANS les facteurs suivants :**

- > 2 aires ganglionnaires
- VS > 50
- Atteinte extra-nodale
- Gros médiastin



Femme < 30 ans ou  
ADP sous carénaires

**2 ABVD**

# 1ère ligne: Traitement adapté aux FDR

	IA, IB, IIA	IIB	IIIA/B	IVA/B
Pas de facteur de risque	Stades localisés <b>favorables</b>		Stades <b>avancés</b>	
≥3 aires gg	Stades localisés défavorables / stades <b>intermédiaires</b>			
↑VS				
Gros médiastin				
Atteinte extra-nodale				

# Stades localisés Défavorables > 22-25 ans

**4 ABVD + 30 Gy**

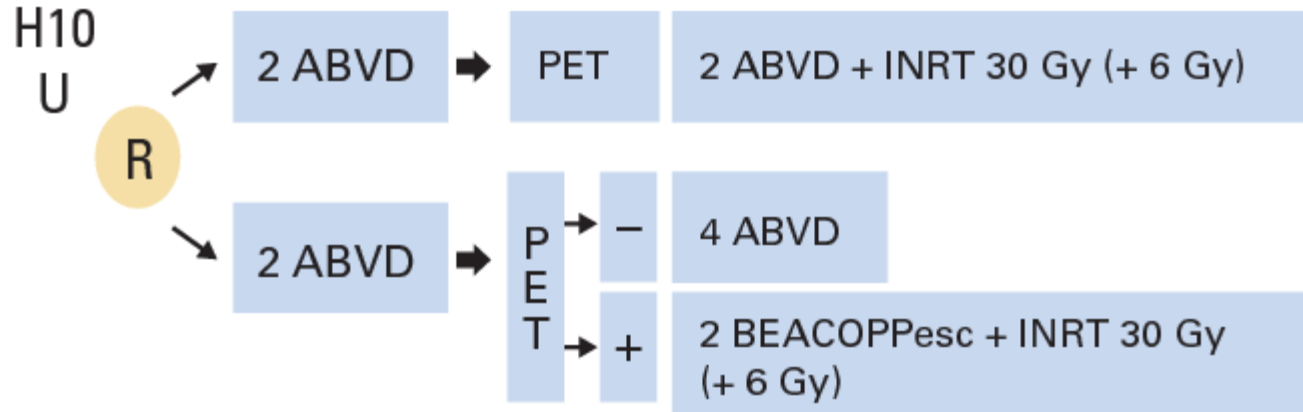
**2 BEACOPP + 2 ABVD**

**2 ABVD + 4 AVD**

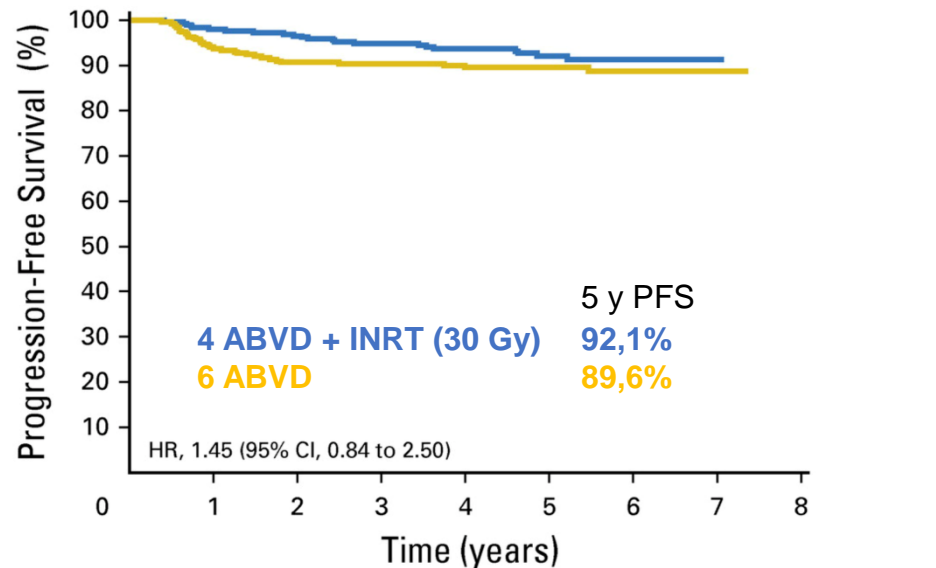
Femme < 30 ans ou  
ADP sous carénaires



# Stades localisés défavorables: H10U



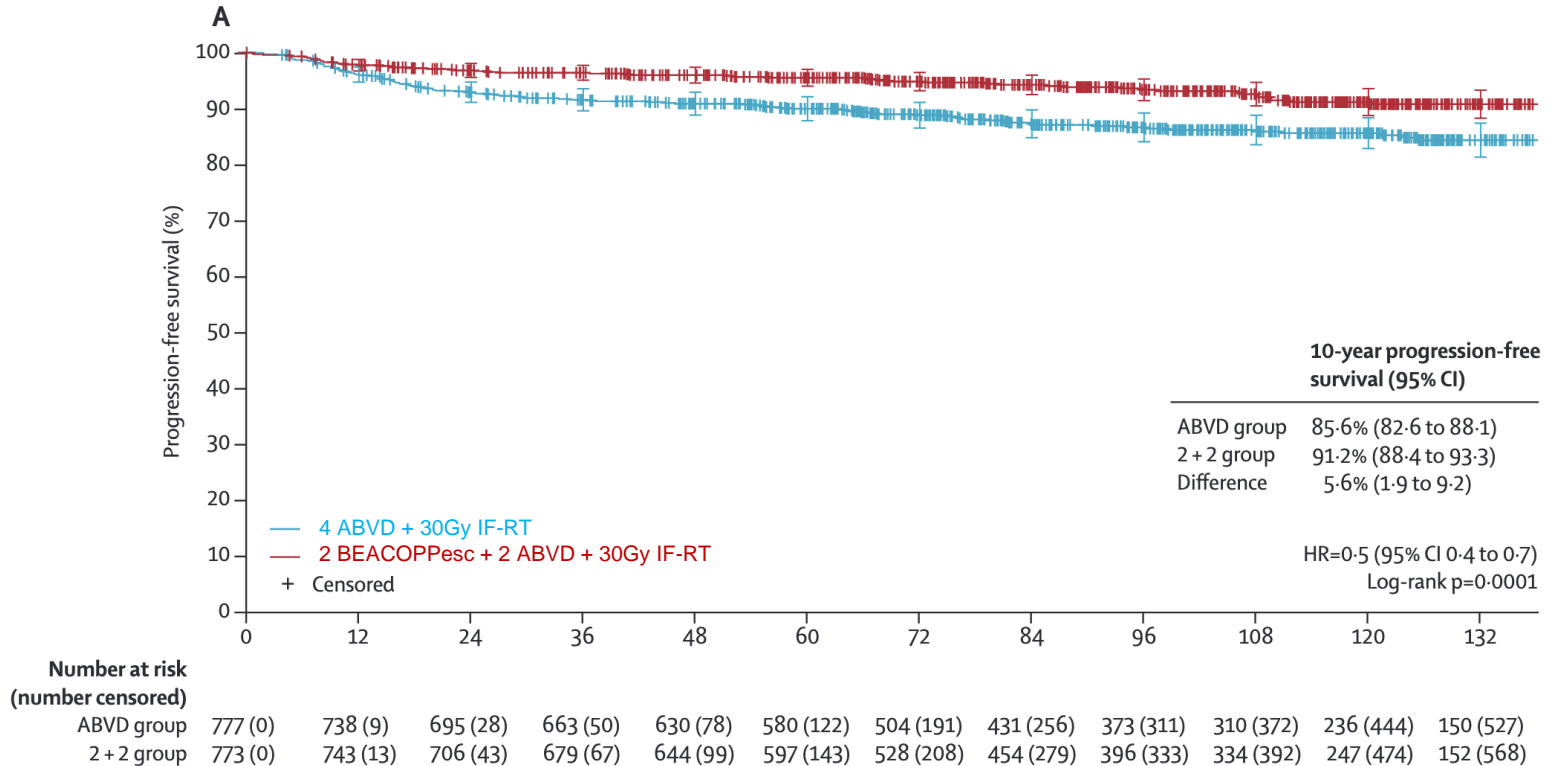
# Stades localisés défavorables: H10U



	O	n	No. at risk:							
iT	22	292	284	277	265	246	147	35	3	— ABVD + INRT
	32	302	282	266	261	242	145	36	2	— ABVD only

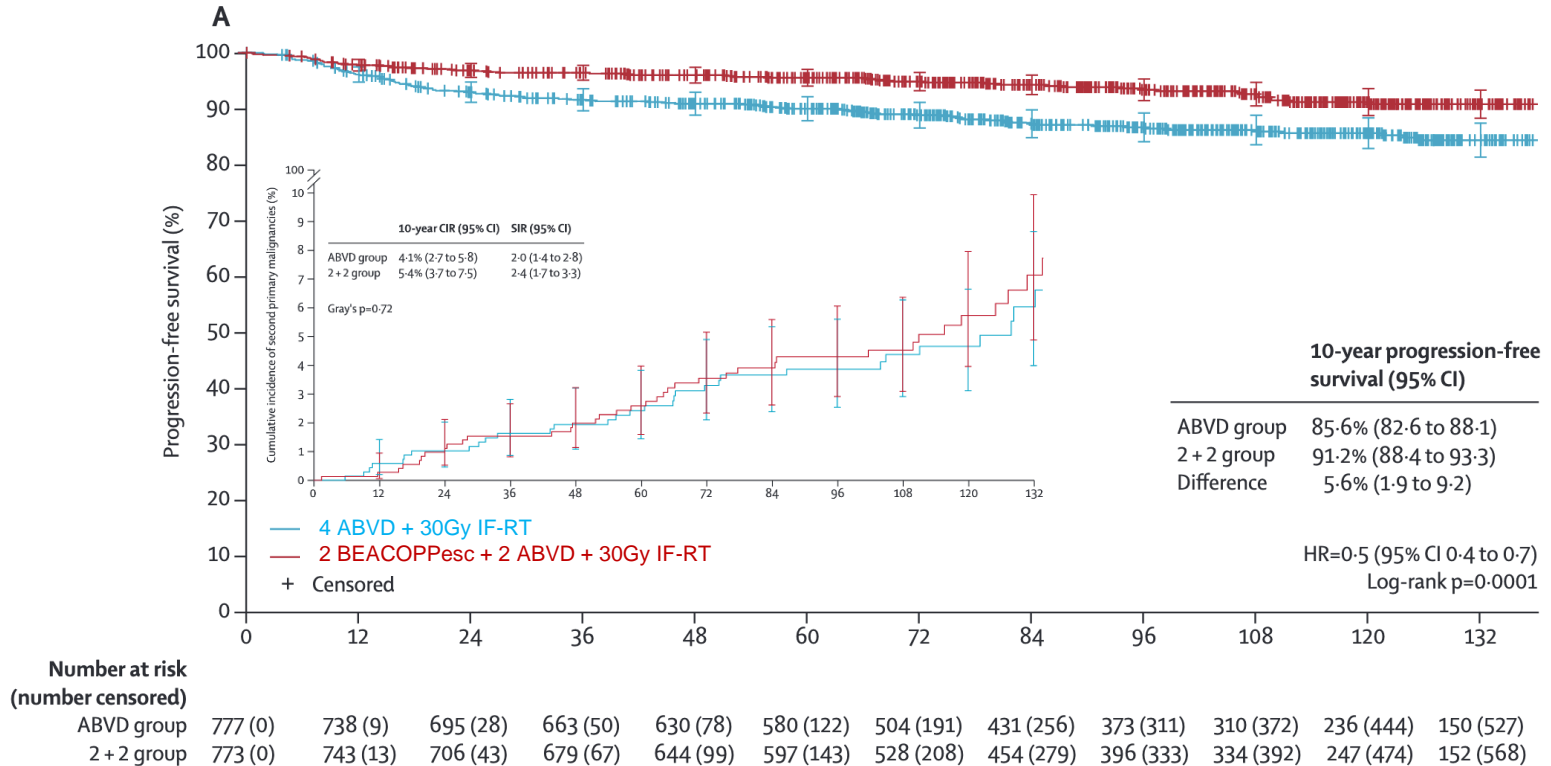
Absence de non infériorité a l'omission de la radiothérapie pour les TEP 2- traité par 6 ABVD

# Stades localisés défavorables: HD14



Augmentation de la PFS et nombre de secondes néoplasies identique 2+2 vs 4 ABVD

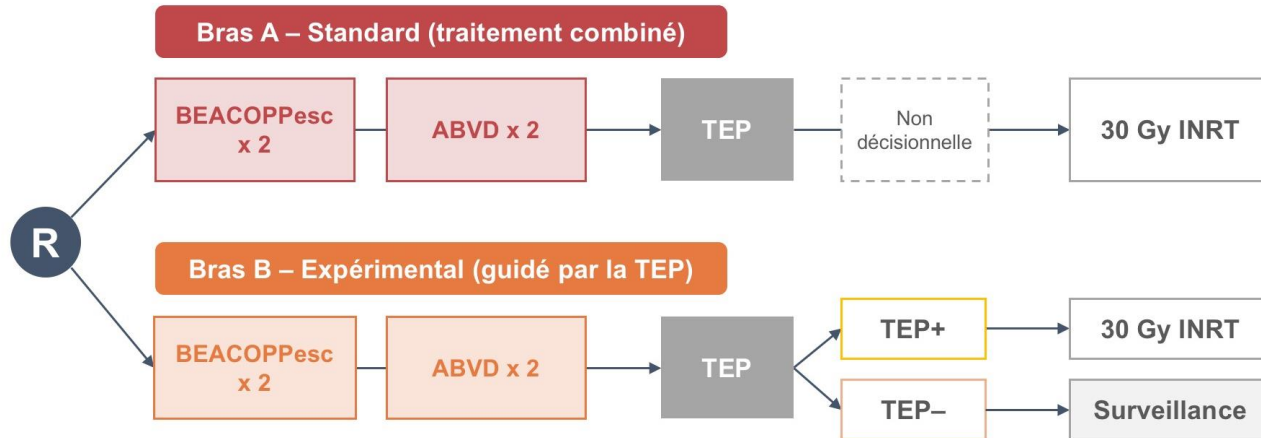
# Stades localisés défavorables: HD14



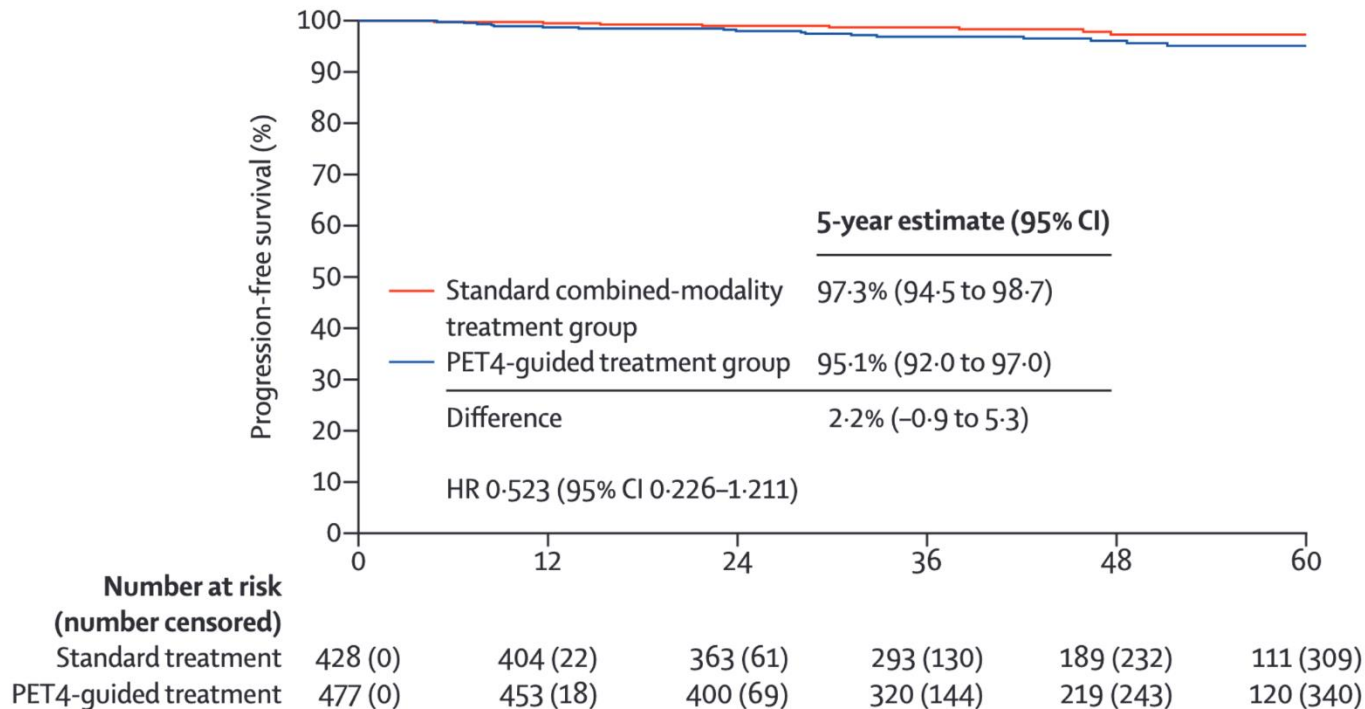
Augmentation de la PFS et nombre de secondes néoplasies identique 2+2 vs 4 ABVD

# Stades localisés défavorables: HD17

Formule 2+2 sans radiothérapie pour les patients répondeurs après 4 cycles



# Stades localisés défavorables: HD17



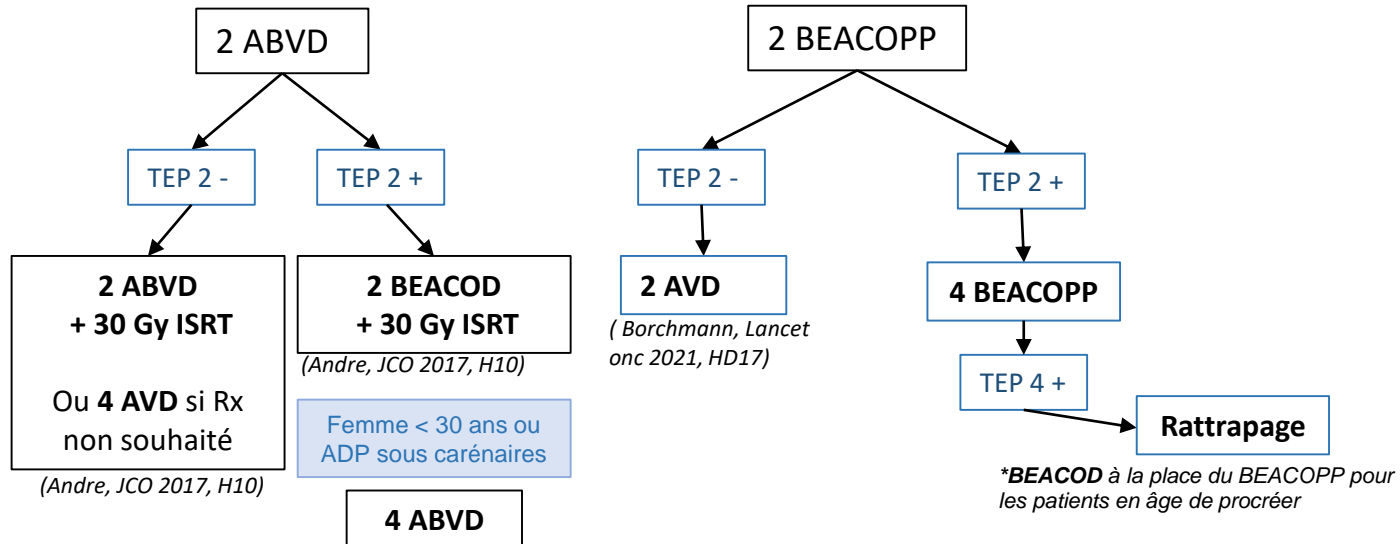
Omission de la radiothérapie pour les TEP 4- (Deauville 1-2)  
après 2+2: pas de différence de PFS

# Hodgkin 1ère ligne > 22-25 ans

## Stades intermédiaires

### Stade I/IIA AVEC un des facteurs suivants :

- > 2 aires ganglionnaires
- VS > 50
- Atteinte extra-nodale
- Gros médiastin

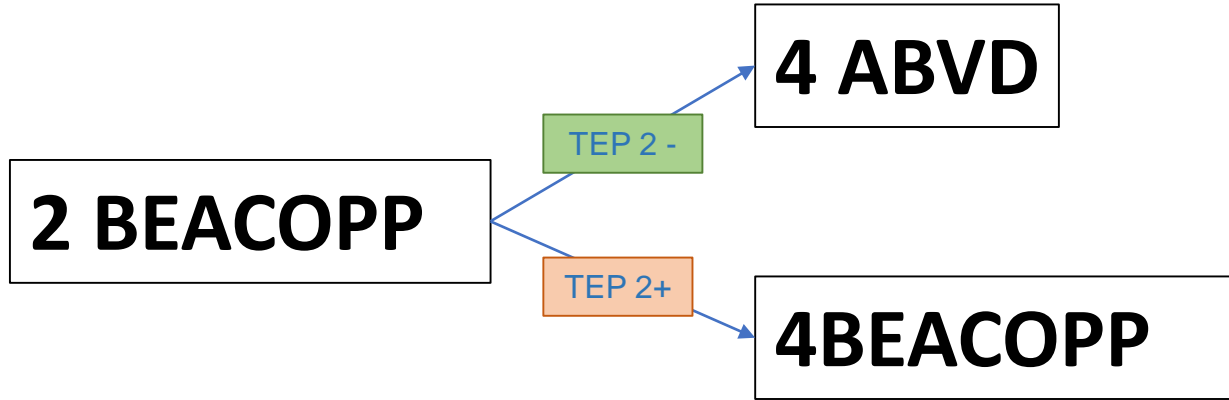


# 1ère ligne: Traitement adapté aux FDR

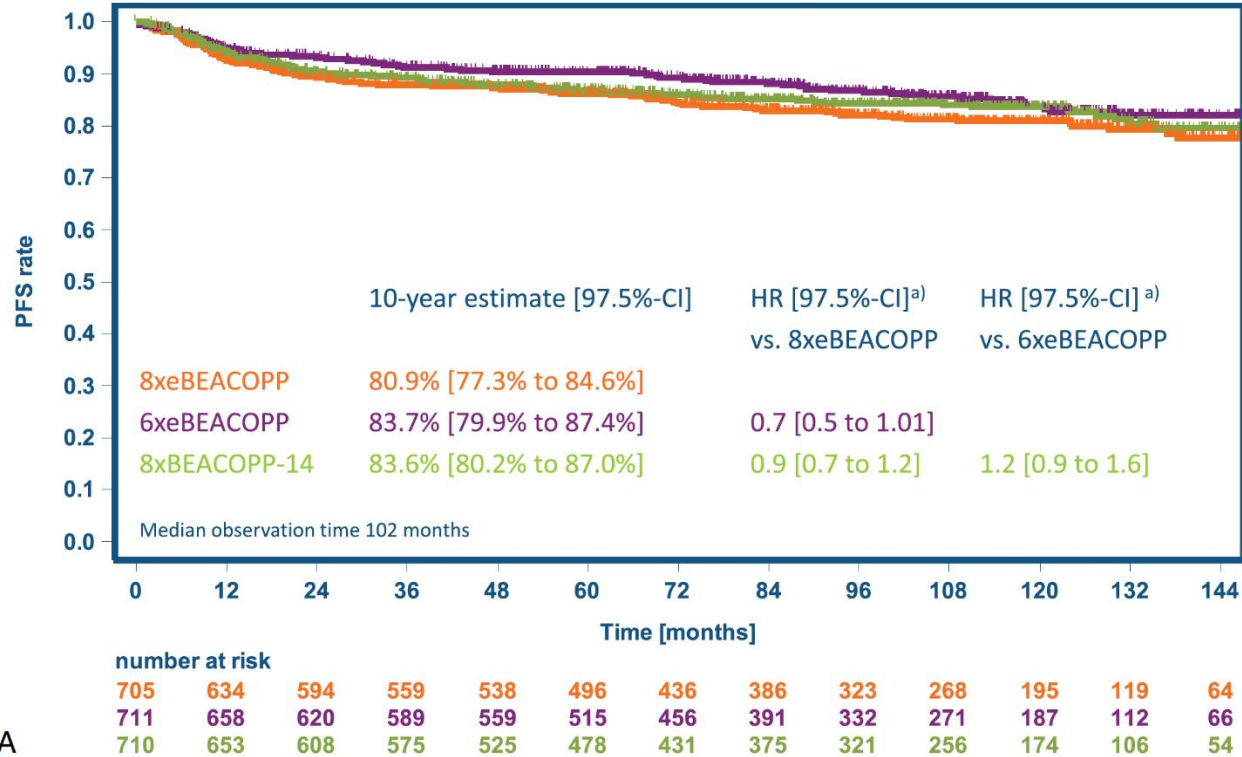
	IA, IB, IIA	IIB	IIIA/B	IVA/B
Pas de facteur de risque	Stades localisés <b>favorables</b>		Stades <b>avancés</b>	
≥3 aires gg	Stades localisés défavorables / stades <b>intermédiaires</b>			
↑VS				
Gros médiastin				
Atteinte extra-nodale				



# Stades avancés > 22-25 ans



# LH défavorable: moins de BEACOPP



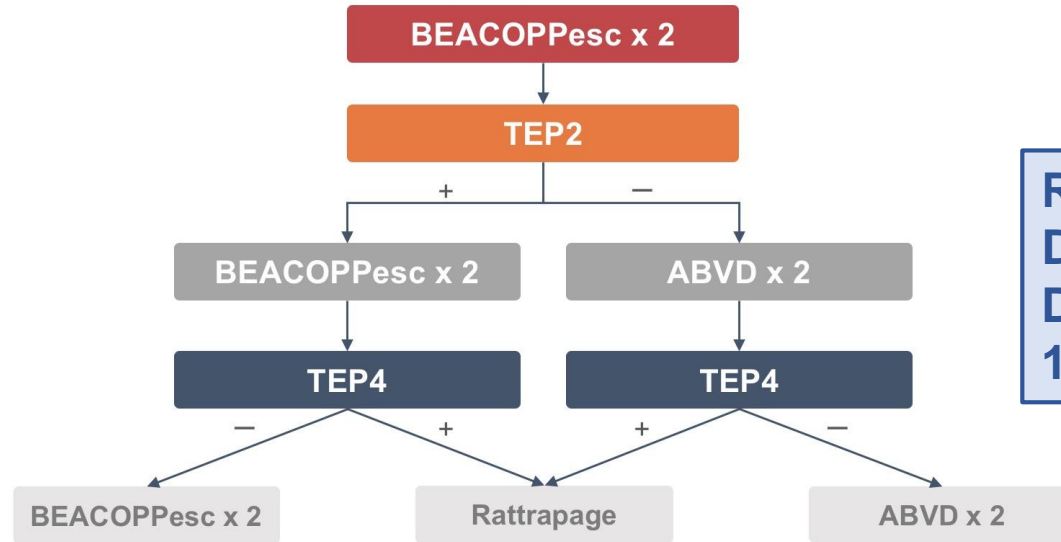
A

6x BEACOPPesc non-inferieur a 8x BEACOPPesc

# BEACOD pour diminuer la toxicité

Drug	Day	BEACOPP	BEACOD
Bleomycin	8	10	10
Etoposide	1-3	200	200
Adriamycin	1	35	35
Cyclophosphamide	2	1250	1250
Vincristine	8	1.4	1,4
Procarbazine	1-7	100	0
Prednisone	1-7	40	1-7
Dacarbazine	2-3		250

# LH défavorables: AHL2011

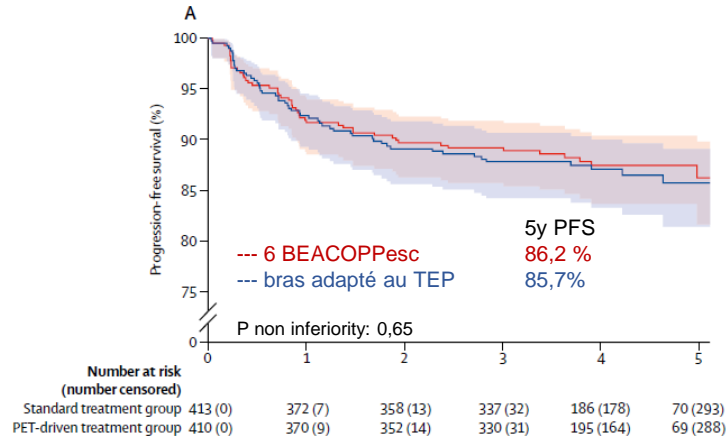


**RC = score de  
Deauville 1 à 3 et  
Deauville 4 jusqu'à  
140 % du foie**

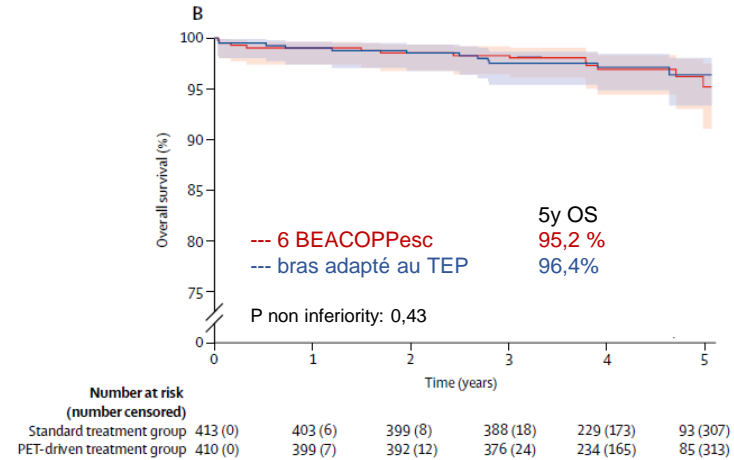
**Intensité et nombre de cycles de chimiothérapie guidés par la réponse thérapeutique précoce évaluée par la TEP après 2 cycles**

# LH défavorables: AHL2011

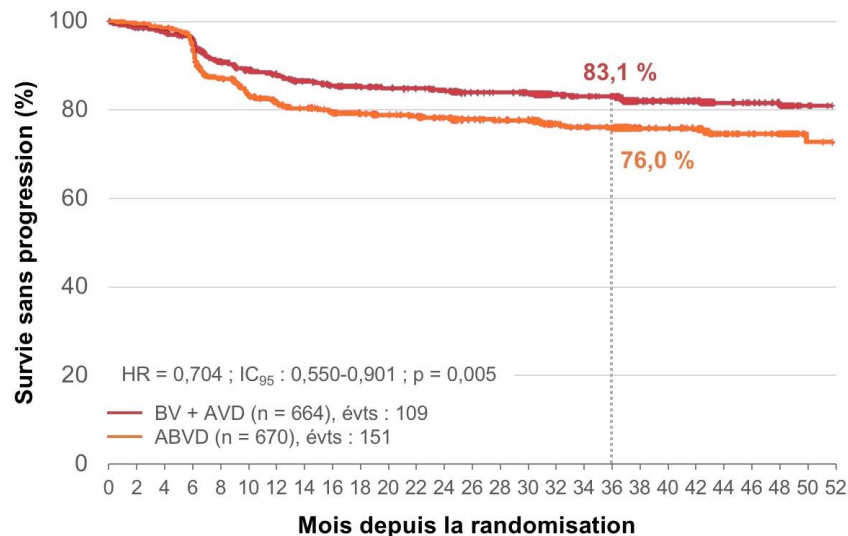
PFS



OS



# LH défavorables: ECHELON-1



Patients, n

— 664 640 626 607 563 547 536 517 503 497 484 478 471 449 444 439 376 365 360 247 237 226 145 139 133 71 67  
— 670 636 628 603 545 513 497 485 472 467 456 450 440 410 403 399 342 332 325 222 218 210 130 119 113 39 37

## Schéma BV-AVD

J1 et J15  
Cycles tous les 28 jours  
BV = 1,2 mg/kg

## Neutropénies

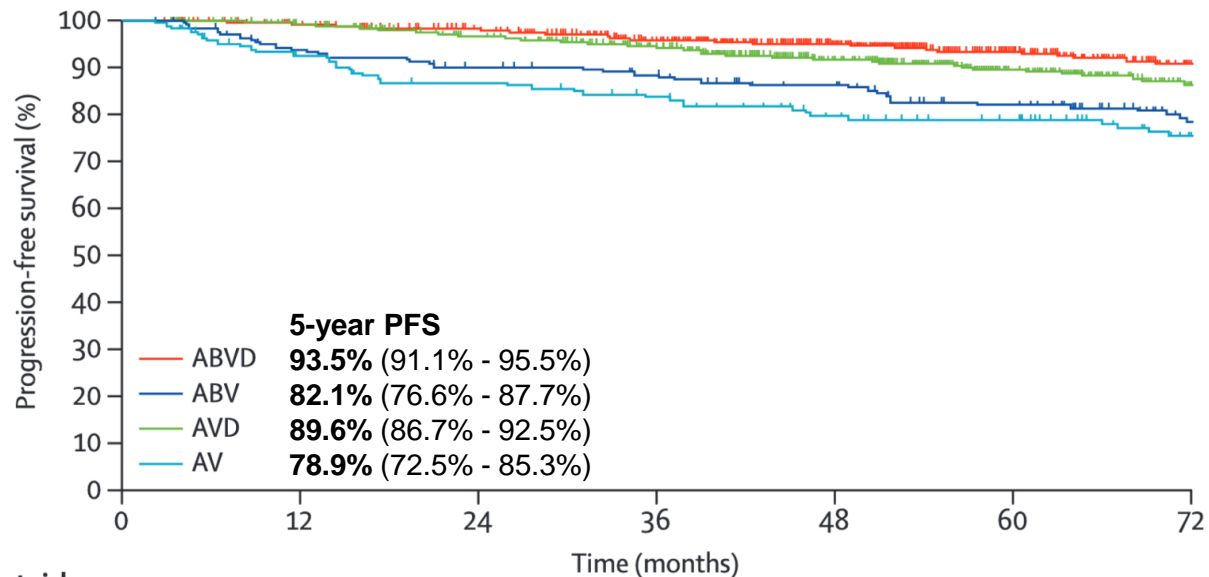
Prescription de G-CSF

## Neuropathie périphérique

Réversible dans 2/3 des cas

6 BV-AVD pourrait être une option intéressante pour les patients ne pouvant pas recevoir de BEACOPPesc en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique

# Tentatives de diminution de la chimio-intensivité (HD13)

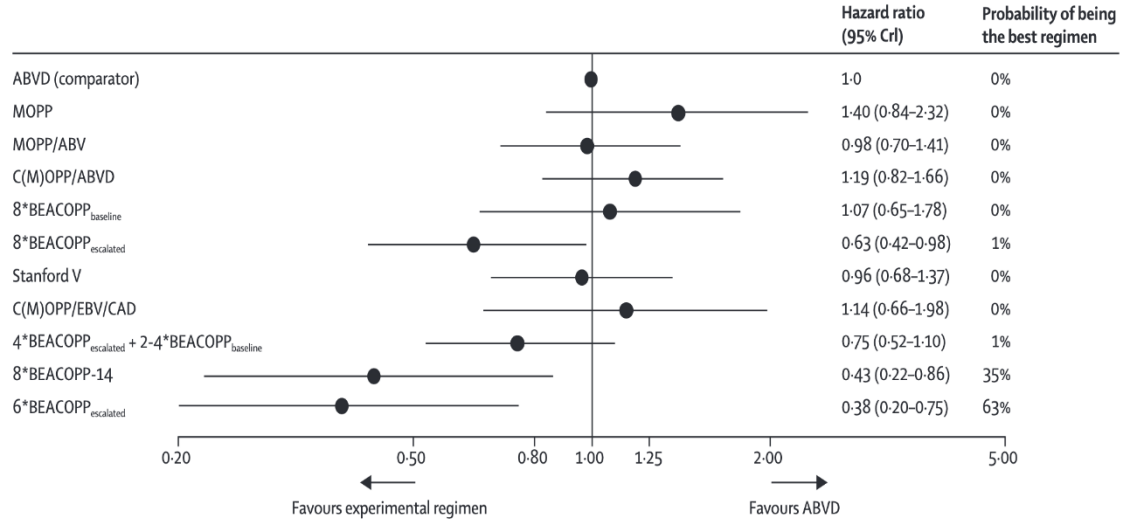
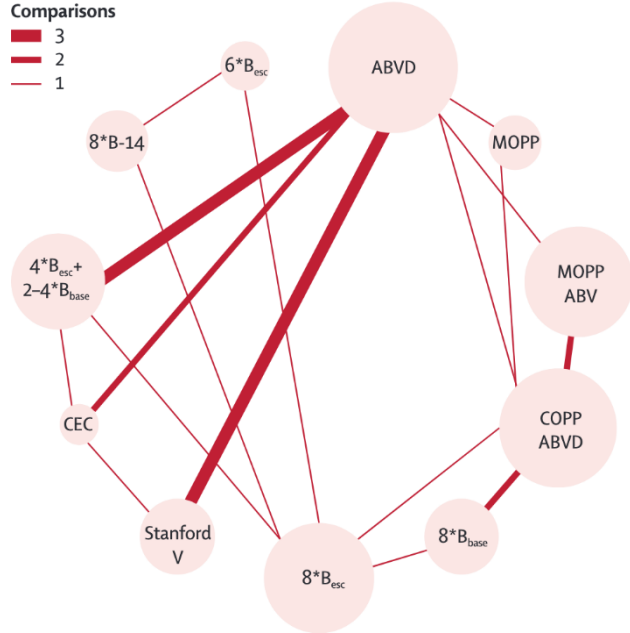


## Number at risk

ABVD	566	539	505	442	330	209	120
ABV	198	180	170	162	149	132	102
AVD	571	545	500	443	323	215	118
AV	167	147	136	128	112	102	79

L'omission de la bleomycine a peu d'impact sur la PFS à 5ans (-3,1%)

# LH défavorables: ABVD vs BEACOPP



Supériorité du BEACOPP esc/14 vs A(B)VD en OS dans cette méta-analyse

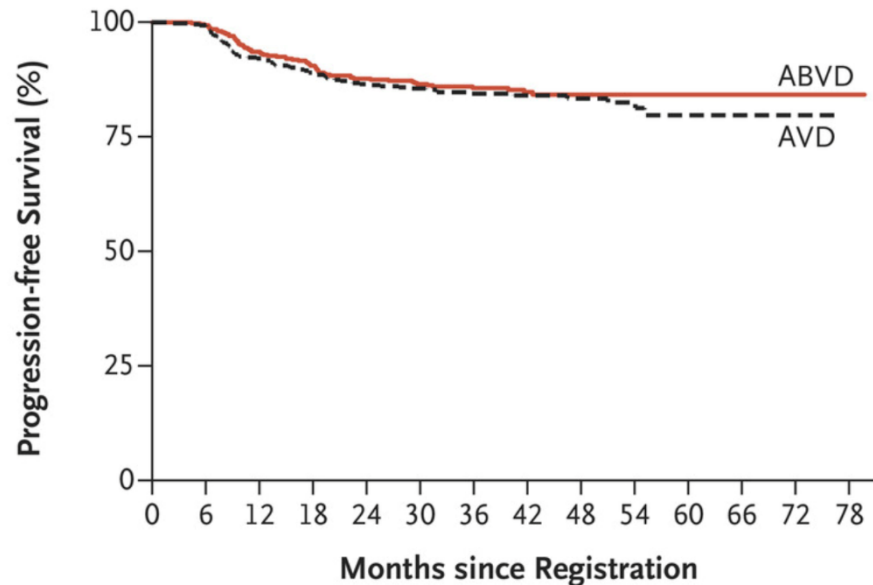
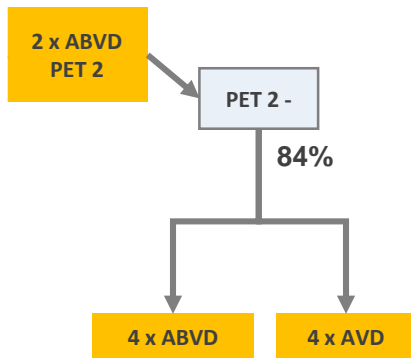


# Cout efficacité et cout utilisé pour les LH de stade avancés

regime	Esperance de vie	QUALY	Couts directs
ABVD	12,5 ans	12,1 ans	94 152 USD
BEACOPP (HD18)	14,2 ans	12,8 an	72 203 USD
RATHL	14,5 ans	13,2 ans	59 247 USD
BV-AVD	13,8 ans	12,7 ans	165 294 USD
AHL 11	14,9 ans	13,4 ans	58 136 USD

# LH défavorables: RATHL

## A Progression-free Survival among Patients with Negative PET Findings



### No. at Risk

ABVD	470	464	433	417	394	340	262	169	100	67	26	14	4	1
AVD	465	455	419	396	376	327	264	182	112	68	28	16	3	0

Si TEP négative après 2 ABVD, la bléomycine peut être arrêtée

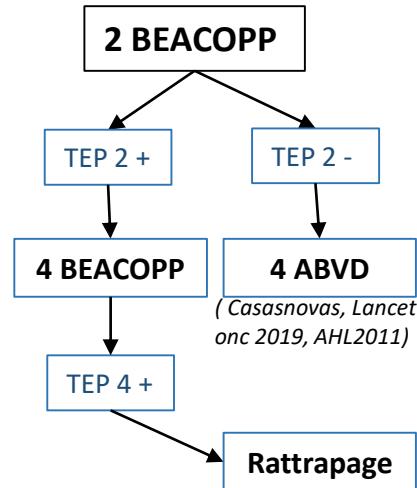
# Hodgkin 1ère ligne > 22-25 ans

## Stades avancés

### Stade IIB avec :

- Atteinte extra-nodale
- Ou gros médiastin

### Stade III/IV



AVD  
????  
????  
??

\***BEACOD** à la place du BEACOPP pour les patients en âge de procréer

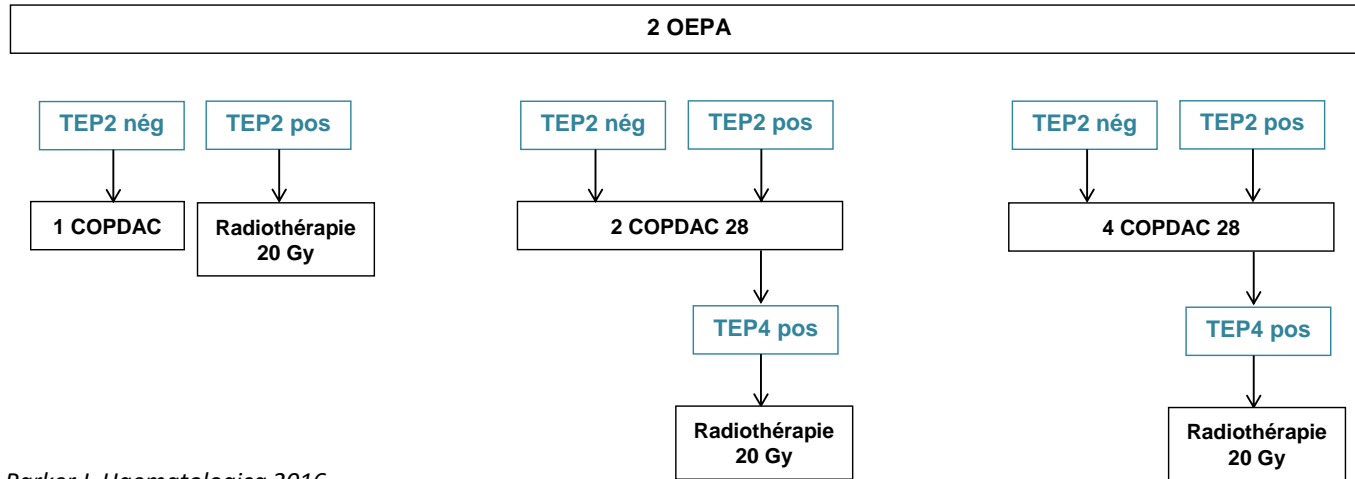
# Hodgkin < 25 ans

# Hodgkin 1<sup>ère</sup> ligne : 15-25 ans

**Selon le protocole pédiatrique EuroNet PHL C2 :**

Moins de radiothérapie, moins gonadotoxique, meilleure efficacité des approches pédiatriques

Stades localisés (TL-1)	Stades intermédiaires (TL-2)	Stades avancés (TL-3)
<p><b>Stade I/IIA SANS les facteurs suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 2 aires ganglionnaires</li> <li>- VS &gt; 50</li> <li>- Atteinte extra-nodale</li> <li>- Gros médiastin</li> </ul>	<p><b>Stade I/IIA AVEC :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- VS &gt; 30</li> <li>- Atteinte extra-nodale</li> <li>- Gros médiastin</li> </ul> <p><b>Stade IIB/IIIA sans lésions extra-nodales</b></p>	<p><b>Stade IIB/IIIA avec lésions extra-nodales</b></p> <p><b>Stade IIIB/IV</b></p>

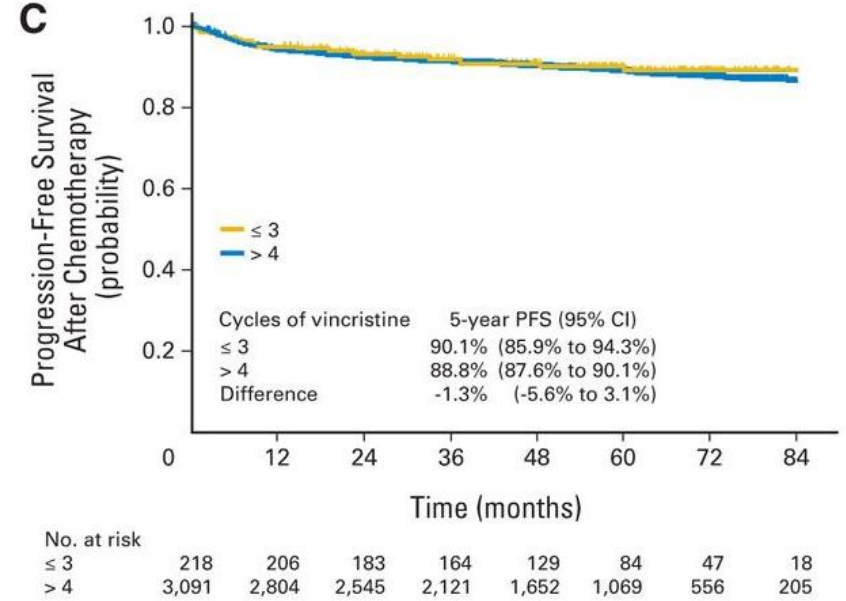
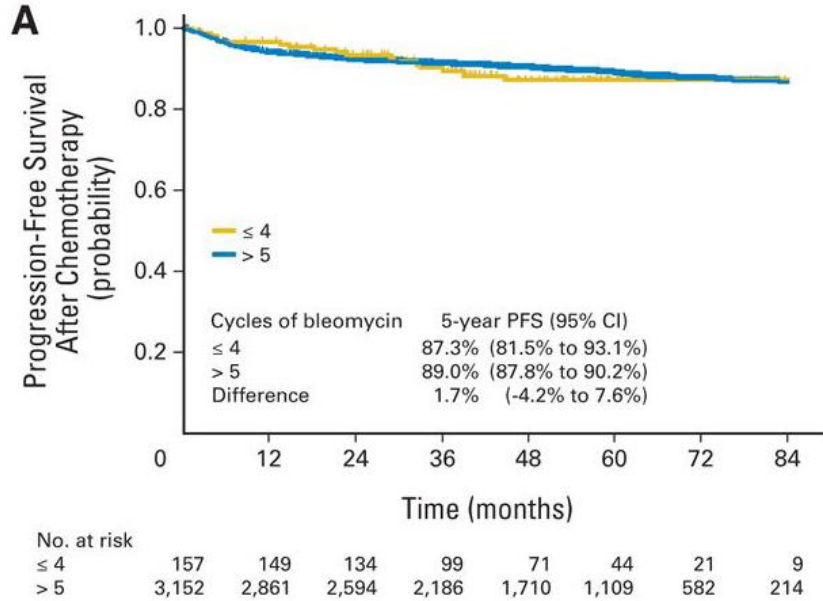


# Hodgkin du vieux

## Cas particuliers sujet âgé « unfit »

- Les LH sont souvent plus avancés après 60 ans avec beaucoup de signes généraux,
- Pour les patients avec un PS > 1 il est souvent nécessaire de débuter par une corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg/jour)
- La vinblastine 6 mg/m<sup>2</sup> peut faire une préphase avant la chimio

# Omitting chemotherapeutics Bleomycin / Vincristine



- Increased pulmonary toxicity in pts >60y when receiving 4x vs 2x ABVD
  - Omission of bleomycin and/or vincristine due to toxicity w/o ↓PFS
- Bleomycin should be limited to a max. of 2x ABVD in >60y (also: RATHL)



**PVAB ?**

2eme ligne

# Définition

1. **Maladie réfractaire** (ou échec de l'induction): réduction des tumeurs <50 % **après 4 cycles** de chimiothérapie et score de Deauville 4 – 5 ou progression de la maladie dans les 90 jours suivant la fin de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.
2. **Maladie récidivante** : Progression de la maladie après avoir atteint une rémission complète stable.

# Facteurs pronostiques à la rechute

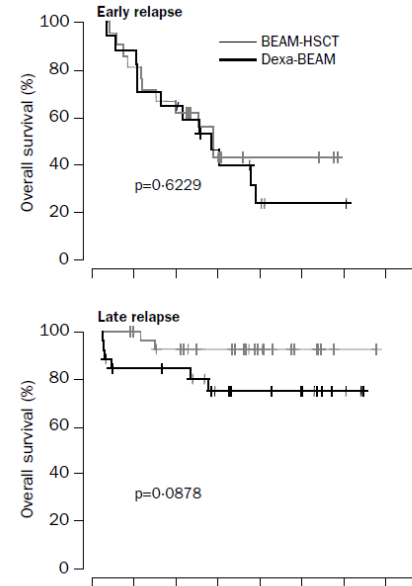
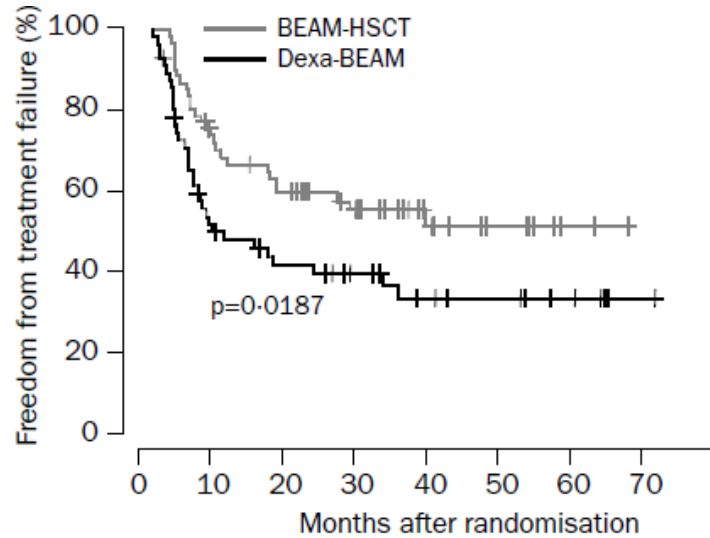
- Réfractaires primaires
- Intervalle fin de traitement – Rechute < 12 mois
- Maladie disséminée (stade III ou IV) ou atteinte extra-ganglionnaire

**Favorable : 0 Facteur (Faible Risque)**

**Défavorable : 1 Facteur (Risque Intermédiaire)**

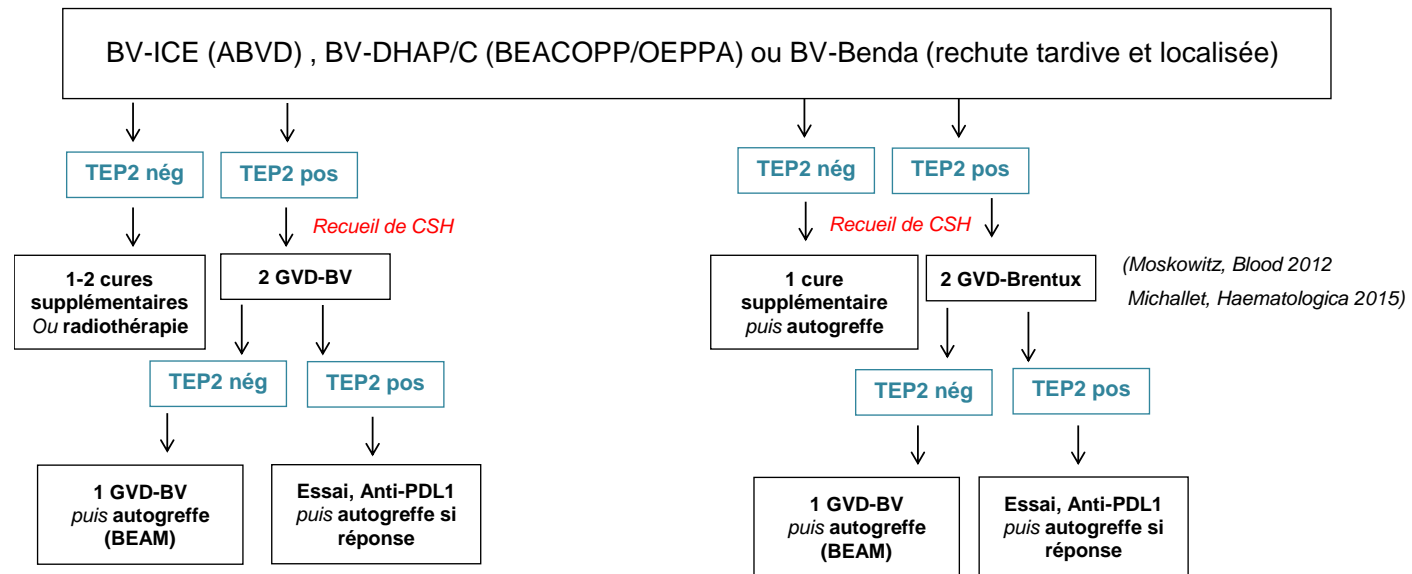
**Très Défavorable :  $\geq 2$  Facteurs (Haut Risque)**

# AutoBEAM en 2<sup>ème</sup> ligne

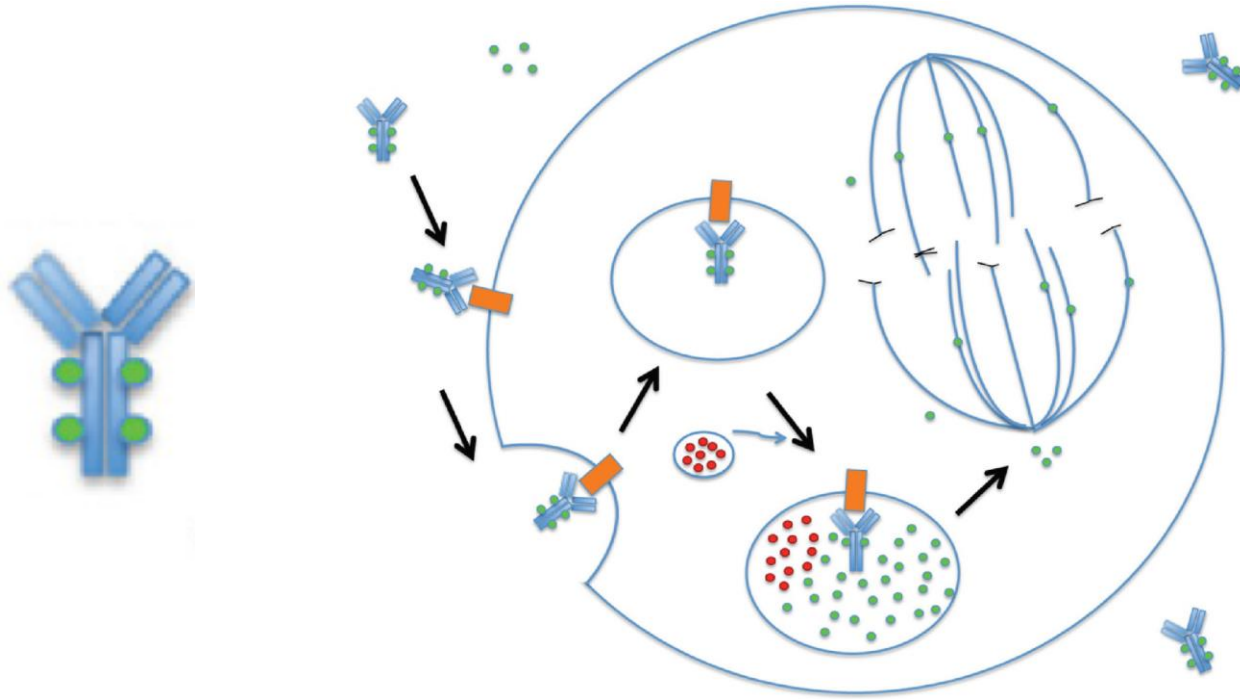


# Propositions pour le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne < 65 ans

Risque standard	Risque intermédiaire	Haut risque
- <b>Aucun</b> des 3 facteurs	- <b>Rechute &lt; 12 mois</b> , <i>ou</i> - <b>Stade III ou IV</b> à la progression	- <b>Réfractaire</b> au traitement initial (absence de réponse ou progression < 3 mois) - <b>Rechute &lt; 12 mois et stade III/IV</b> à la progression
<i>Adapter le traitement au cas par cas</i>		



# BV

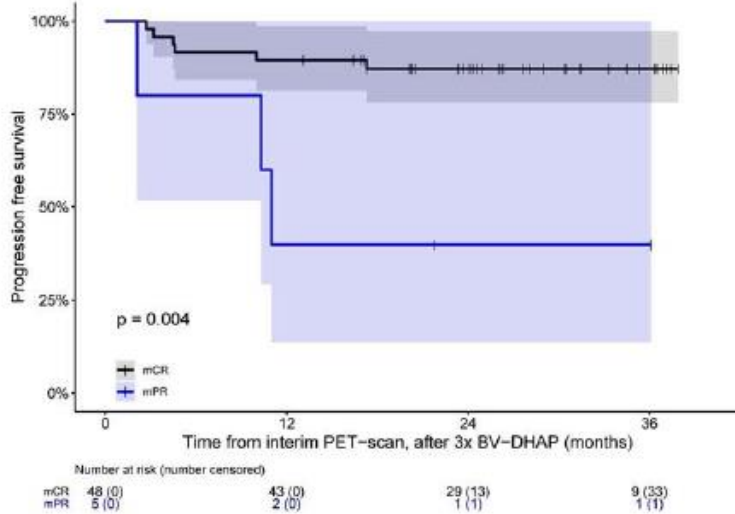


# BV-DHAP + AutoBEAM BRAVE Phase II (n=55)

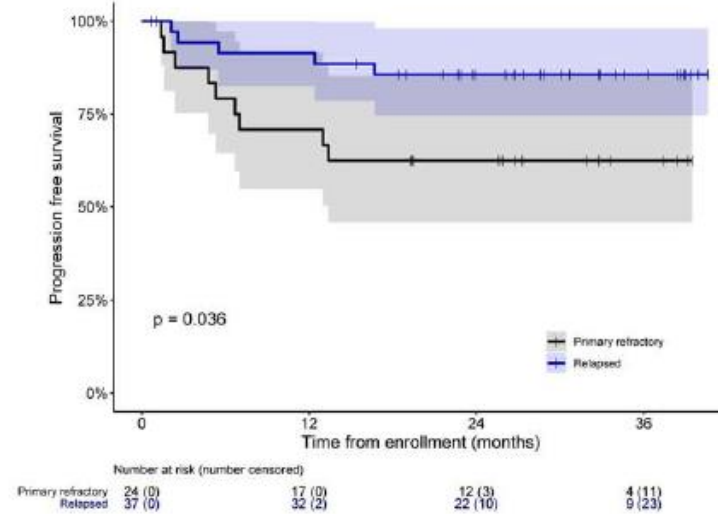
74% PFS à 2 ans (87% si RCm et 40% si RPm)

Figure 3

A



B



⇒ Autogreffe en RC++++ si TEP+ ou RP >75% au TDM  
 Switcher pour une nouvelle ligne plutôt que d'autogreffer non en RC



# BV-DHAP + AutoBEAM BRAVE Phase II (n=55)

Relecture anatomopathologique centralisée:

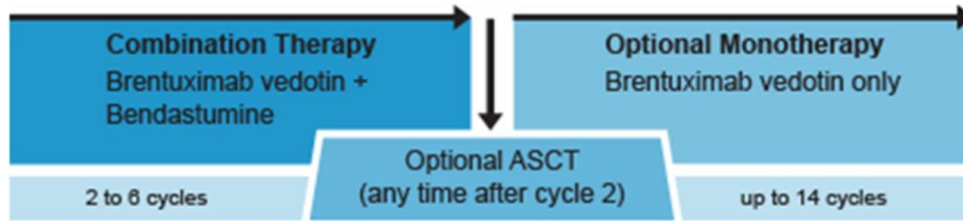
**LH non confirmé pour 8 patients** (5 PTCL NOS, 1 AITL et 1 IA-B-LPD, 1 sans diag de relecture)

**=> Importance de la biopsie à la rechute surtout pour les patients réfractaires primaires afin d'éliminer un lymphome composite qui n'aurait pas été identifié au diagnostique**

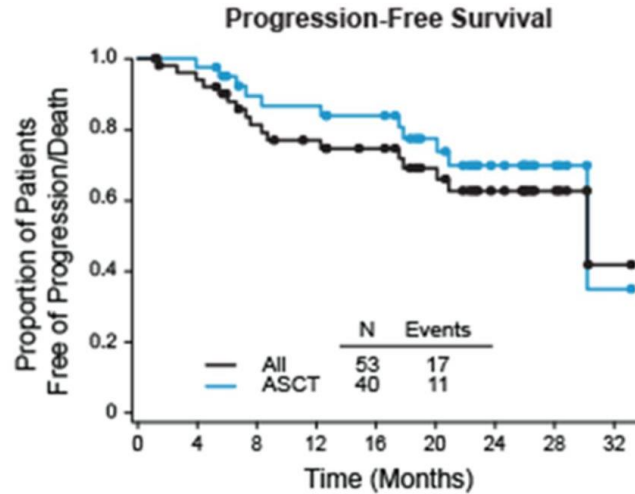
# Polychimiotherapie + BV avant auto-BEAM

	N	CMR	ASCT	PFS	référence
BV -> augICE	65	83% 27% (BV alone)	95% (6 + IFRT)	73% at 6y	<i>Moskowitz A et al. Blood 2017, ASH 2019</i>
BV-ICE	45	74%	82%	Too early	<i>Lynch R et al. Lancet haematol, 2021</i>
BV-ESAP	66	70%	90%	71% at 30m	<i>Garcia-sanz et al. an oncol, 2019</i>
BV-DHAP	55	81%	85%	74% at 2y	<i>Kersten J et al. Haematologica, 2021</i>
BV-Benda	55	74%	40%	62,6% at 2y	<i>LaCase A et al. Blood, 2018</i>
BV-Benda	40	78%	33%	67,3% at 3y	<i>Broccoli et al. Blood Cancer Journal, 2019</i>
BV-Nivo	91	67%	92%	87,7% at 3y	<i>Advani et al. blood 2021</i>
Pembro-GVD	39	95%	95%	100% at 13,5m	<i>Moskowitz A et al. JCO, 2021</i>

# BV-bendamustine + BEAM (n=55)



BV (1.8 mg/kg) J1  
Bendamustine (90 mg/m<sup>2</sup>) J1 et J2



PFS à 2 ans: 62.6%  
69.8% pour les pts autogreffés 40/55

# BV-bendamustine: rester prudent

## Réaction liées à la perfusion (56,4%)

- Réaction cutanés, dyspnée, ins respiratoire
- Majoritairement au cycle 2

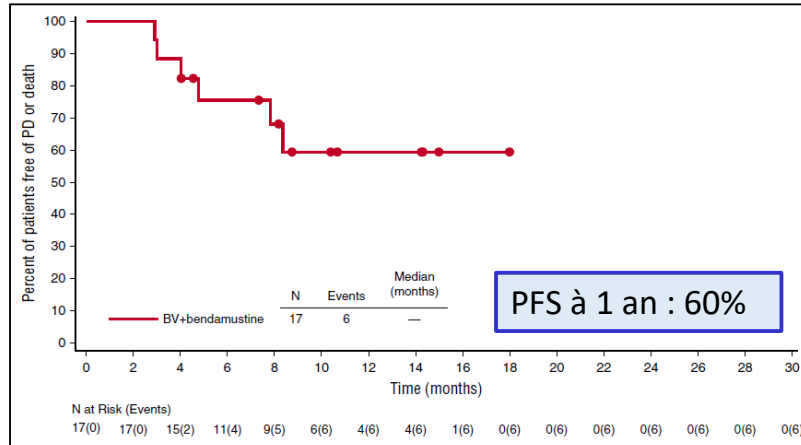
17,5% arrêt de traitement prématuré  
principalement pour réaction cutané et  
modification de dose nécessaire pour 25,5%  
des pts

## Importance de la prémédication (SMD + anti-H1)

## • Recueil de CSH

- 100% de patients on pu être recueilli en CSH
- Mais:
- 1/3 patients ont eu besoin de plerixafor
- 1 patient a eu un recueil médullaire !!!

# BV-bendamustine > 60 ans (n=20)



# BV-bendamustine > 60 ans (n=20)

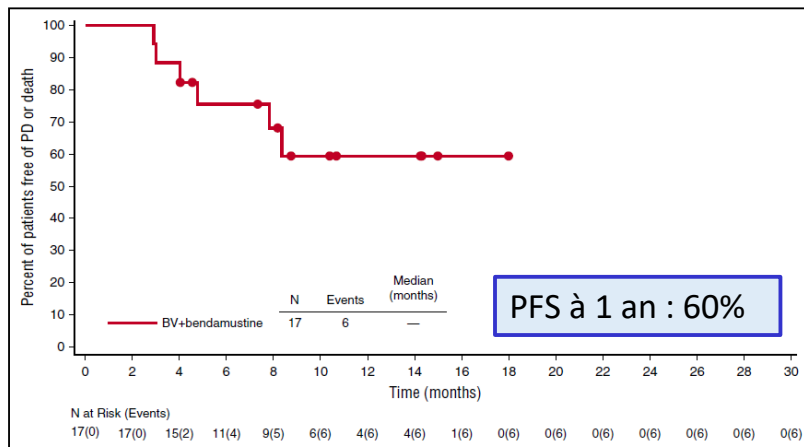


Table 4. Summary of AEs

	BV+bendamustine (n = 20)
Any TEAE*	20 (100)
Treatment-related AEs	19 (95)
Grade $\geq$ 3 AEs	18 (90)
SAEs	13 (65)
AEs leading to treatment discontinuation	12 (60)
Deaths within 30 d of last dose	2 (10)†

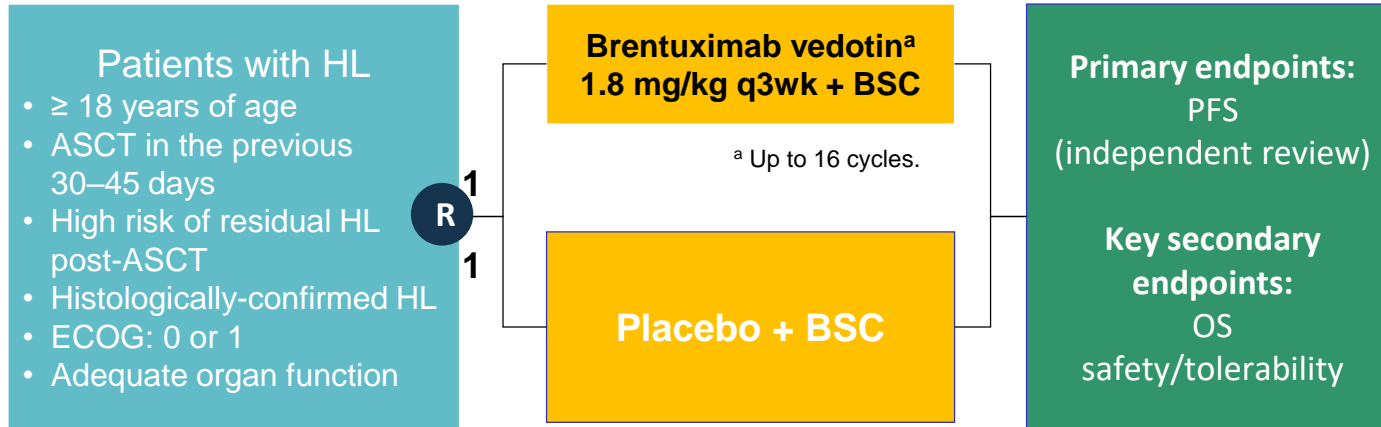
- **Toxicité ++**
- Traitement interrompu chez 60% des patients pour toxicité (principalement > 70ans)

# BV-bendamustine > 65 ans: proposition

- Bendamustine 120 mg/m<sup>2</sup> & brentuximab 1,8 mg/kg tous les 21 jours
- Moins toxique en rechute
- Expérience de St Louis: taux de réponse similaire chez 20 patients traités dans notre centre (RC : 64% en 1<sup>ère</sup> rechute)

# AETHERA: phase 3, Brentuximab vedotin post autogreffe pour les patients à haut risque (n=329)

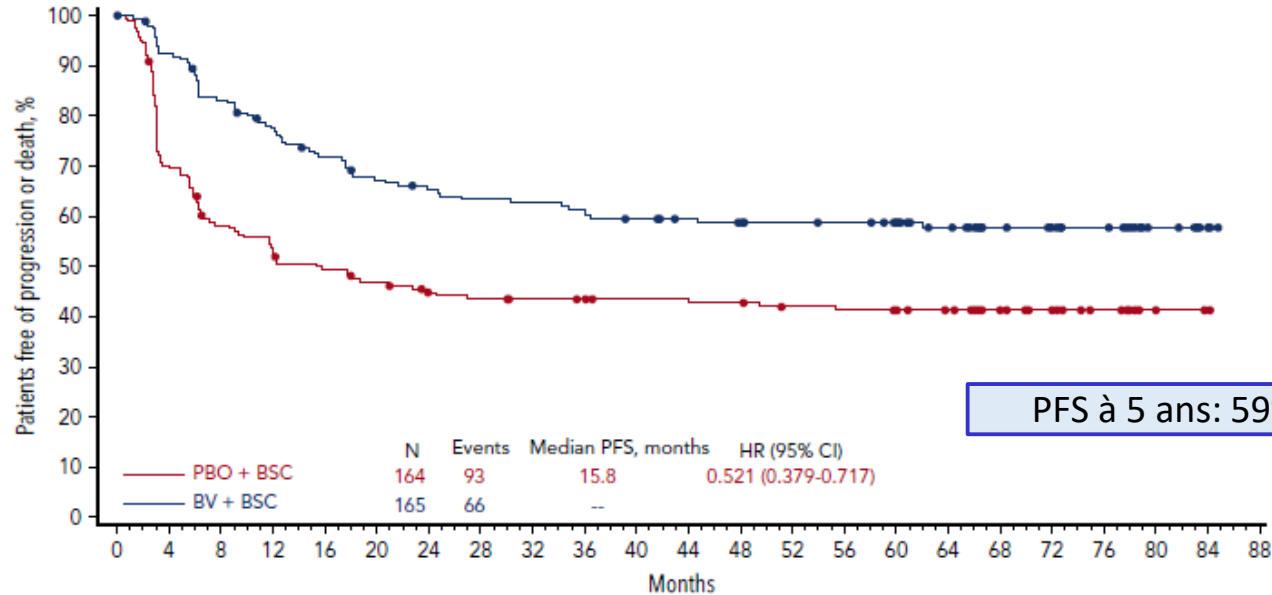
- Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial



- **Réfractaires primaires**
- **Rechute < 12 mois après la fin du ttt de 1ère ligne**
- **Atteinte extra-ganglionnaire à la rechute**

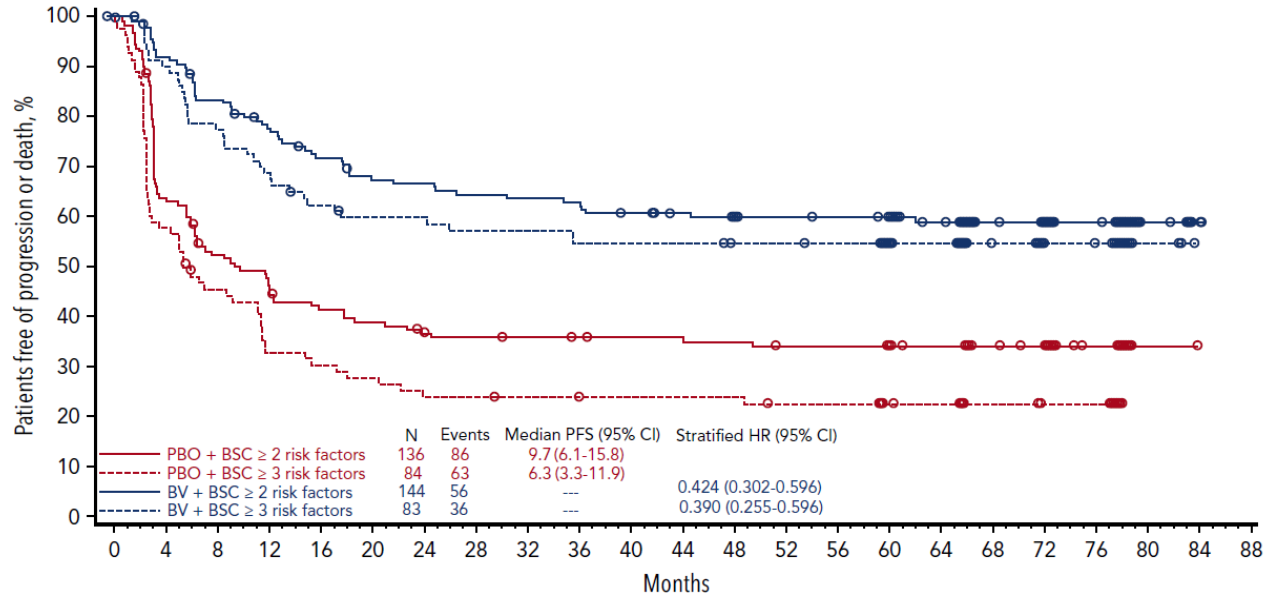


# Consolidation par BV post Autogreffe: AETHERA



**Le Brentuximab vedotin administré en consolidation pour les patients à haut risque en rechute ou réfractaire améliore la survie sans progression au prix d'une faible toxicité**

# Consolidation par BV post Autogreffe: AETHERA



Amélioration significative de la PFS pour les patients à haut risque

# Consolidation par BV post Autogreffe: AETHERA

	Brentuximab vedotin group (n=167)		Placebo group (n=160)	
	Any grade	≥Grade 3*	Any grade	≥Grade 3
Any event	163 (98%)	93 (56%)	142 (89%)	51 (32%)
Peripheral sensory neuropathy	94 (56%)	17 (10%)	25 (16%)	2 (1%)
Neutropenia	58 (35%)	49 (29%)	19 (12%)	16 (10%)

**Seul 57% des patients ont reçu les 16 doses**

# Radiothérapie pour les rechutes localisés

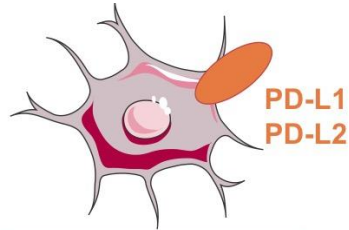
Pour les **patients bulky** ou en **rechute localisée** traités par chimiothérapie uniquement en première ligne

Toujours combiné à un traitement par chimiothérapie +/- AutoBEAM

Dose recommandée: au moins 30 Gy  
J45 après Auto

Une radiothérapie localisée peut également être proposée avant autoBEAM pour les patients n'ayant pas obtenu une RCm avant l'intensification.

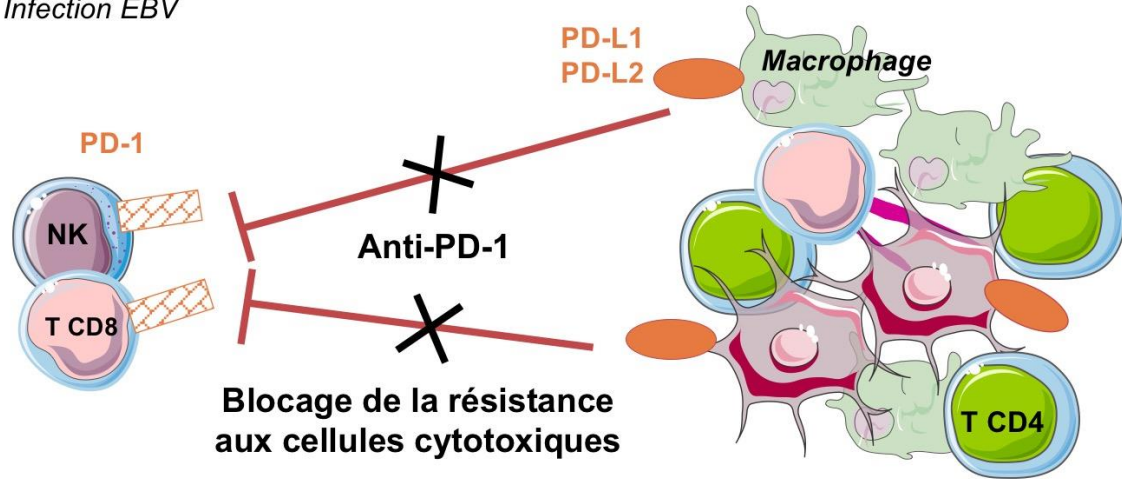
# Inhibiteurs de checkpoint dans le LH



Cellule de  
Reed-Sternberg

PD-L1  
PD-L2

Amplification PD-L1/L2  
Amplification JAK2  
Infection EBV

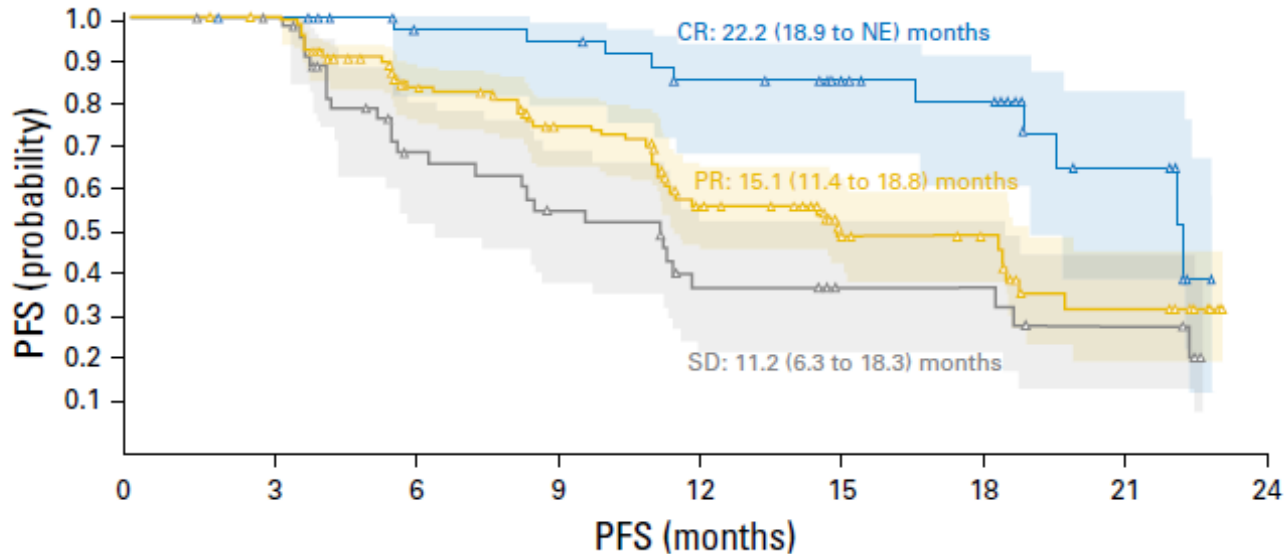


# Anti PD-1 pour les patients en rechute ou réfractaires – phases II

	<b>NIVOLUMAB</b>	<b>PEMBROLIZUMAB</b>
<b>PATIENTS</b>	243	210
ORR	69 %	71,9 %
CR	16%	27,6 %
<b>PFS</b>	14,7 mo	13,7 mo
Follow-up	18 mo	27,6 mo

Effets secondaire de grade 3-4 pour 10% des patients

# Anti PD-1 pour les patients en rechute ou réfractaires – phases II



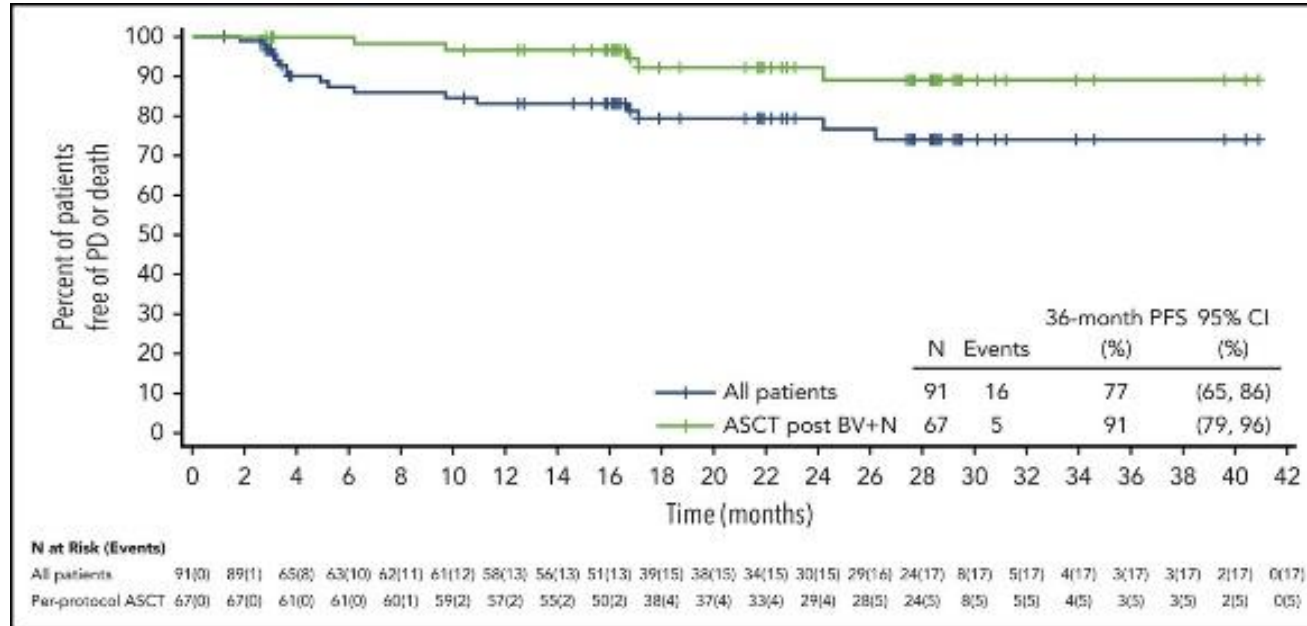
# Recommandations utilisation des anti-PD1

- En monothérapie avec évaluation aux alentours de trois mois et continuer tant qu'il y a un bénéfice clinique (pas de signes B si de syndrome inflammatoire et syndrome tumoral modéré)
- Essayer de faire de la radiothérapie si possible sur un site réfractaire (Quero et al cancer Radiother 2019)
- Arrêter au bout d'un an si RC (reprendre si rechute et discuter allogreffe selon age)
- Proposer allogreffe pour RP avec masse tumorale minime et si éligible (comorbidités)



# Nivolumab – Brentuximab Vedotin en 2<sup>ème</sup> ligne

## Phase I/II (n=91)

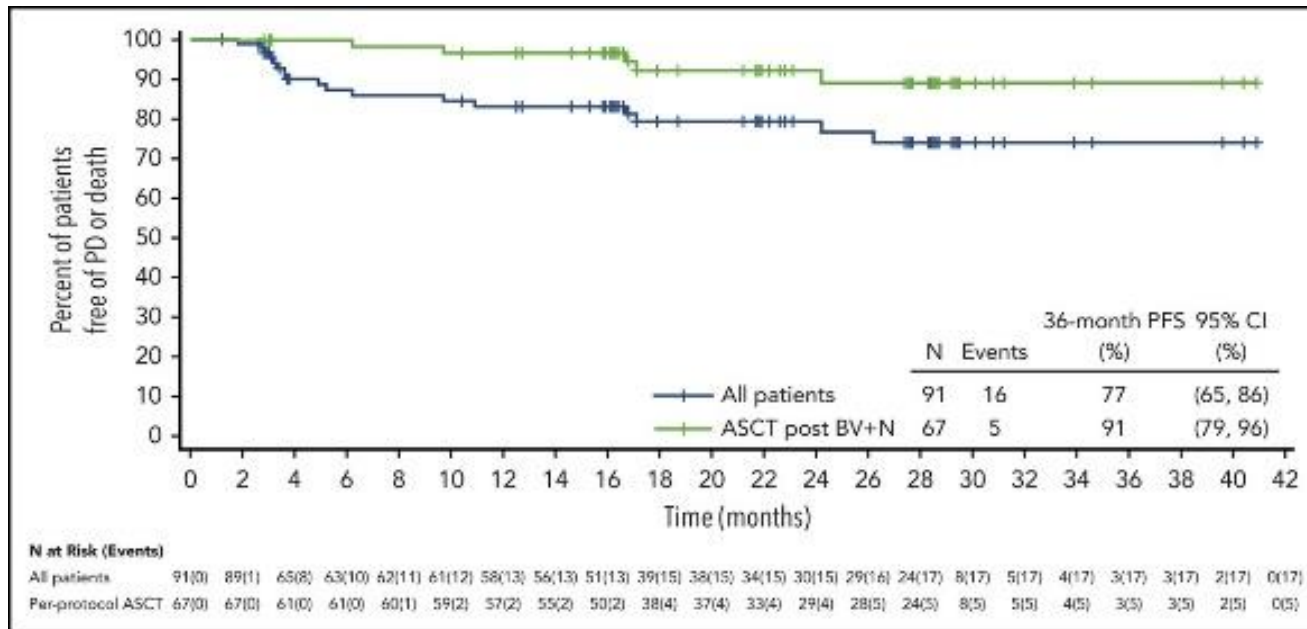


• 84 (92%) pts autogreffés

ORR: 85%,  
CR: 67%,  
3-year PFS: 77%

# Nivolumab – Brentuximab Vedotin en 2<sup>ème</sup> ligne

## Phase I/II (n=91)

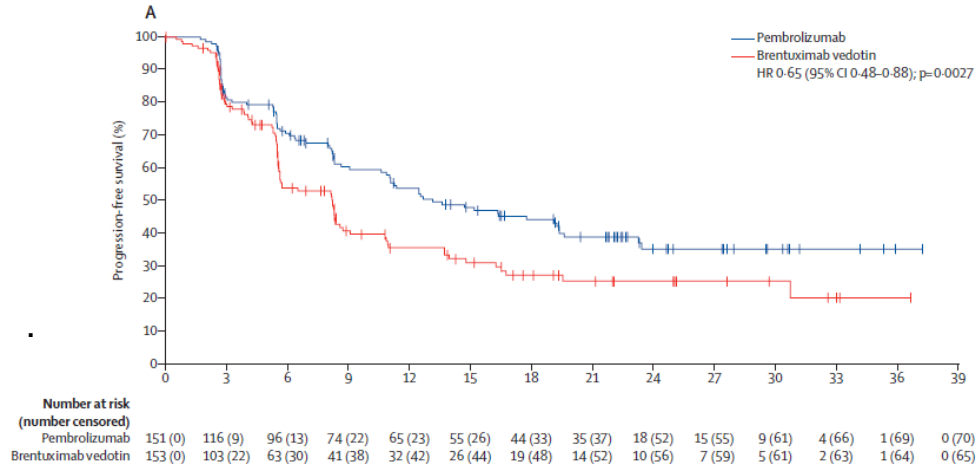


- 84 (92%) pts autogreffés

ORR: 85%,  
CR: 67%,  
3-year PFS: 77%

43% de réaction à la perfusion grade 1 et 2,  
diminué avec la premedication (HSHC 100 + anti H1)

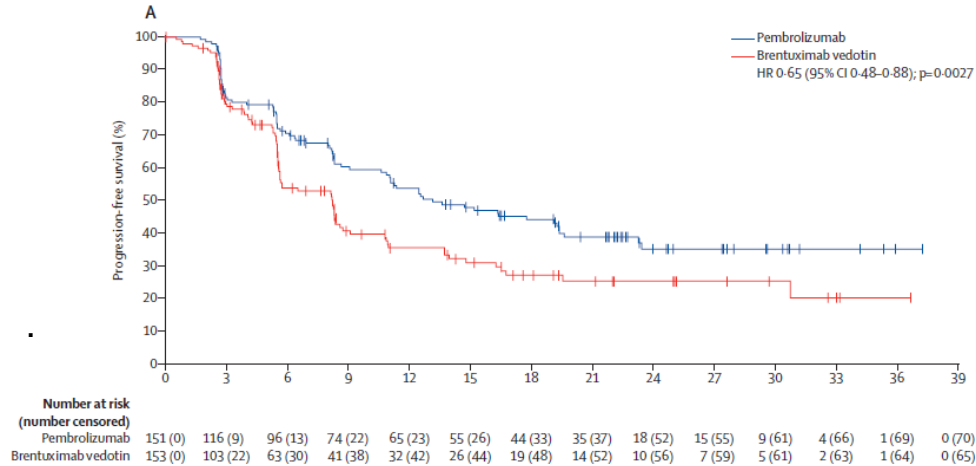
# Pembrolizumab vs Brentuximab Vedotin



**304 pts Inéligibles pour ASCT (63%)  
ou en rechute post ASCT (37%)  
BV pré-inclusion autorisé  
35 cycles**

**PFS Pembro: 13,2 mois  
PFS BV : 8,3 mois**

# Pembrolizumab vs Brentuximab Vedotin

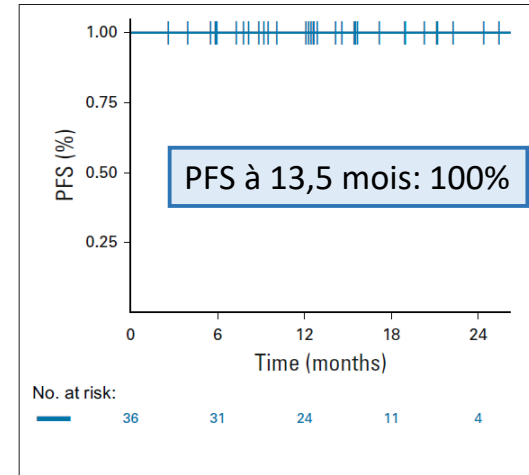
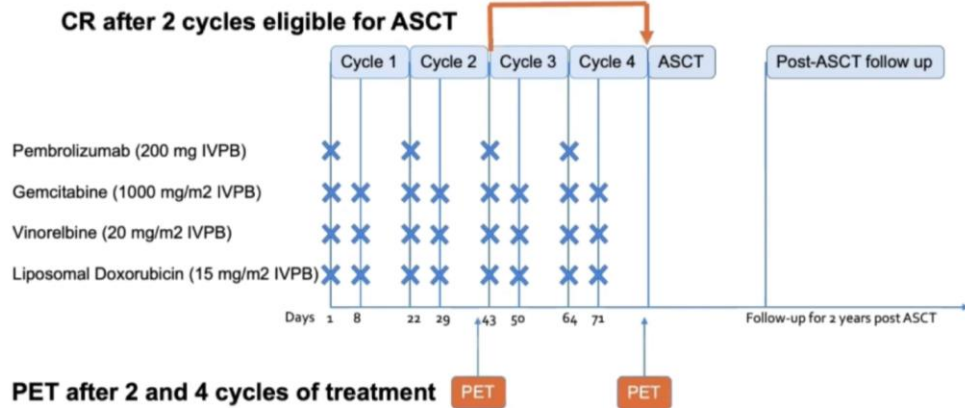


**304 pts Inéligibles pour ASCT (63%)  
ou en rechute post ASCT (37%)**  
BV pré-inclusion autorisé  
35 cycles

**PFS Pembro: 13,2 mois**  
**PFS BV : 8,3 mois**

**Arrêt pour toxicité:** 9% dans le bras BV (NP)  
2% dans le bras Pembro (pneumopathie)

# Pembrolizumab-GVD phase II en 2<sup>ème</sup> ligne (n=39)



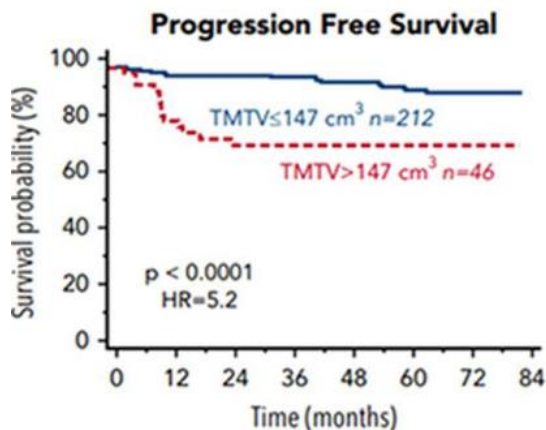
95% (35/37) RCm  
95% (35/37) Autogreffés

# Perspectives

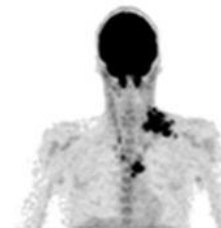
- Nivo + AVD en 1ere ligne
- Ac anti- CD25 combiné (Camidanlumab tesirine)
- Ac bispécifiques dans le lymphome de hodgkin
  - Anti CD30-CD3
  - an anti-PD-1 and anti-TIM-3

# TMTV et Lymphome de Hodgkin

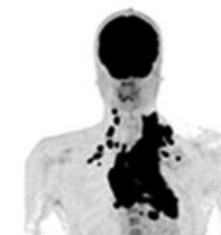
**Total Metabolic Tumor Volume** measured on baseline PET :  
a new prognosticator of PFS and OS in early stage HL  
from the standard arm of the H10 trial



Low TMTV  
92% 5y-PFS

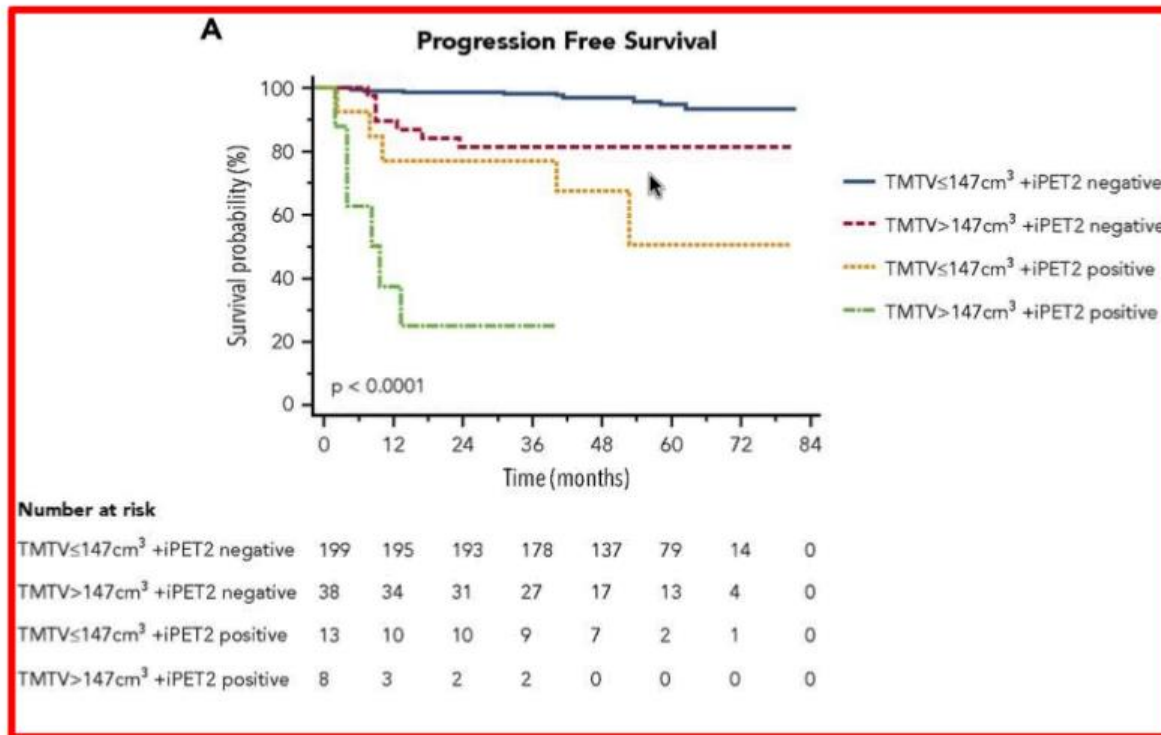


High TMTV  
71% 5y-PFS



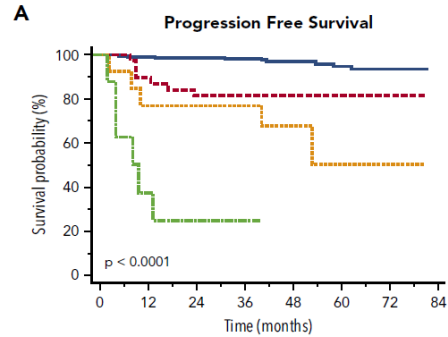
# PFS according to TMTV and early PET response

H10



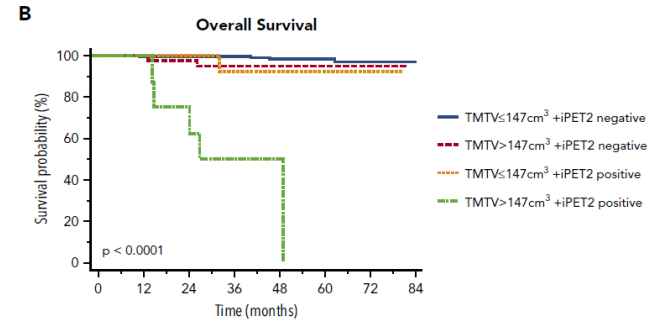


# TMTV et Lymphome de Hodgkin



**Number at risk**

TMTV $\leq$ 147cm $^3$ +iPET2 negative	199	195	193	178	137	79	14	0
TMTV>147cm $^3$ +iPET2 negative	38	34	31	27	17	13	4	0
TMTV $\leq$ 147cm $^3$ +iPET2 positive	13	10	10	9	7	2	1	0
TMTV>147cm $^3$ +iPET2 positive	8	3	2	2	0	0	0	0



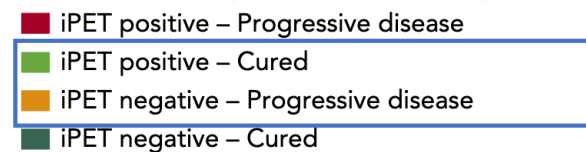
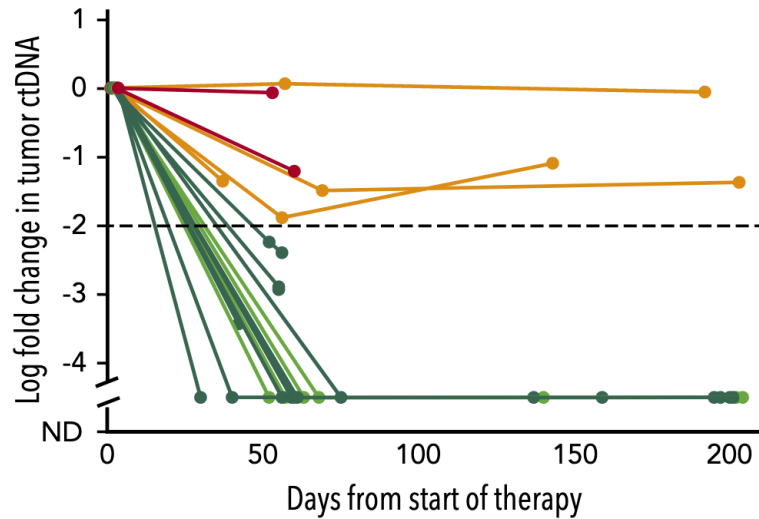
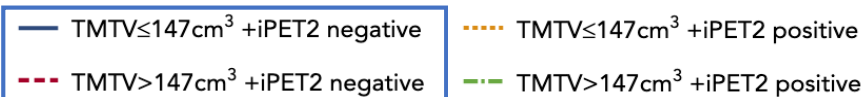
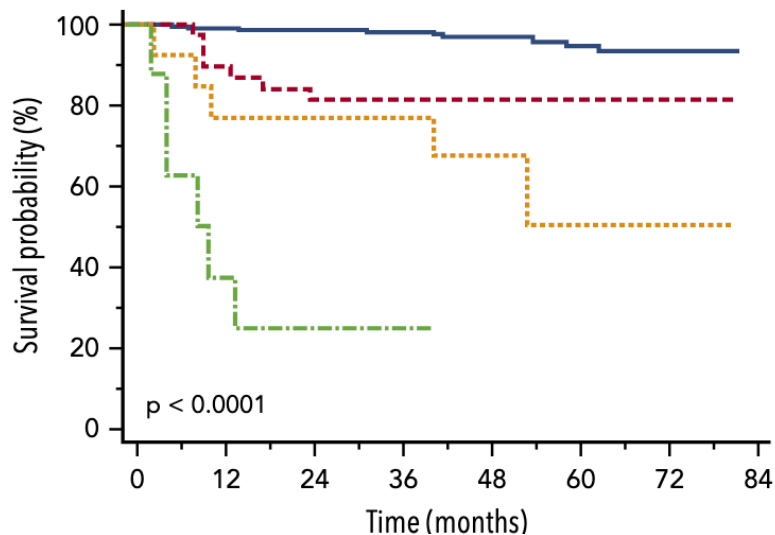
**Number at risk**

TMTV $\leq$ 147cm $^3$ +iPET2 negative	199	196	195	181	139	82	16	1
TMTV>147cm $^3$ +iPET2 negative	38	38	37	32	20	16	6	0
TMTV $\leq$ 147cm $^3$ +iPET2 positive	13	13	13	11	9	3	1	0
TMTV>147cm $^3$ +iPET2 positive	8	8	6	4	1	0	0	0

# Refining risk assessment TMTV / ctDNA



## Progression Free Survival



Refined risk prediction and on treatment *in vivo* response assessment could allow more individualized approaches, tailoring intensity to individual need

Tableau 2. Facteurs de risque des principales complications tardives du lymphome de Hodgkin

## Suivi Clinique

## Pas de suivi radiologique (1) +++

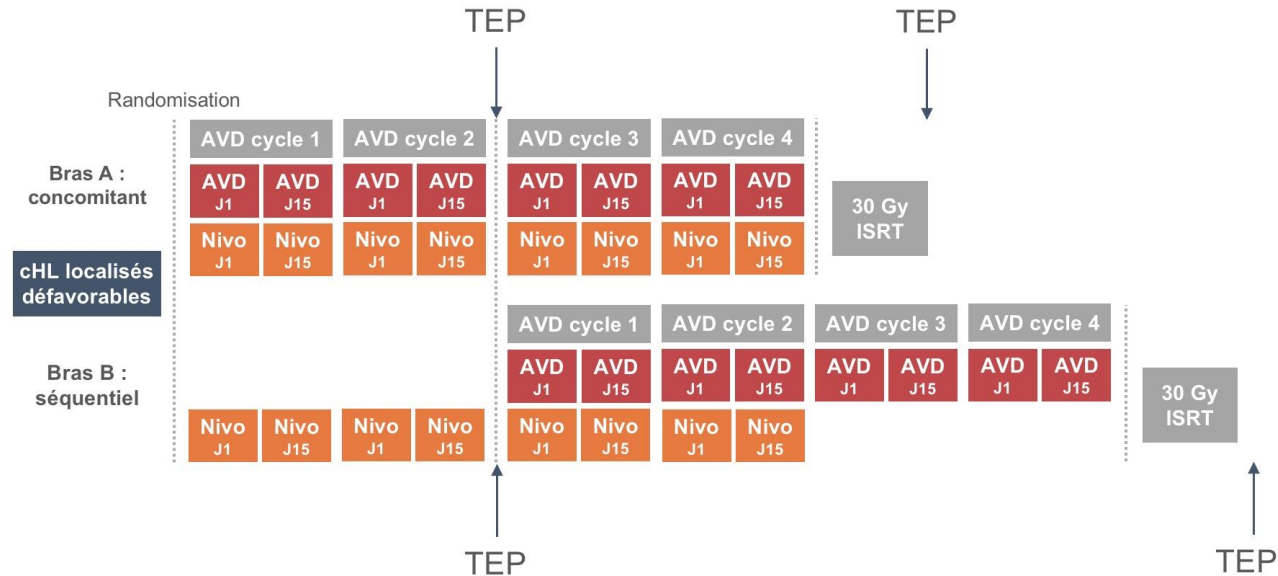
HYPOTHYROIDIE	
• Évolution du risque	• Évolution continue : pic à 3-5 ans • Environ 50 % des patients dans les 10-20 premières années, dont la moitié avant la 5 <sup>e</sup> année
• Facteurs de risque	• Radiothérapie incluant la loge thyroïdienne ou cervicale
COMPLICATIONS CARDIAQUES (coronariopathies et insuffisance cardiaque)	
• Évolution du risque	• Augmentation du risque à partir de 5-10 ans
• Facteurs de risque	• Radiothérapie médiastinale (dose-dépendant) • Anthracycline (dose cumulative – adriamycine : > 200-300 mg/m <sup>2</sup> ) • Facteurs de risque cardio-vasculaire habituels
partir de 10 ans	
	moment du traitement (< 25-30 ans) dose-dépendant, volume-dépendant [EF-RT versus IF- seule (rôle vraisemblablement variable selon la molécule)
	coce liée au traitement (agent alkylant : ide, procarbazine)
t plus précoce que le patient est âgé au moment du	
	toracique (dose-dépendant) dose-dépendant)

SMD et LAM induit par le traitement

Eichenauer DA, Blood, 123 (2014) 1658-1664

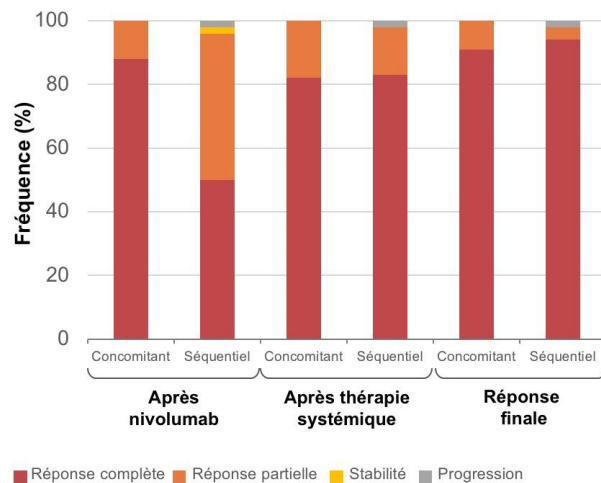
- Incidence à 6 ans: 0.9% (GHSg)
- Pic d'incidence entre 12 et 36 mois
- 3 facteurs de risque:
  - BEACOPP+++
    - Pts ayant reçu ≥ 4 BEACOPP : 1.7%
    - Pts ayants reçu < 4 BEACOPP: 0.3%
  - Age
  - Radiothérapie comportant des camps étendus

## ESSAI NIVAHL (GHSB) : nivolumab + AVD en 1<sup>re</sup> ligne pour les HL de stade localisé défavorable (1)

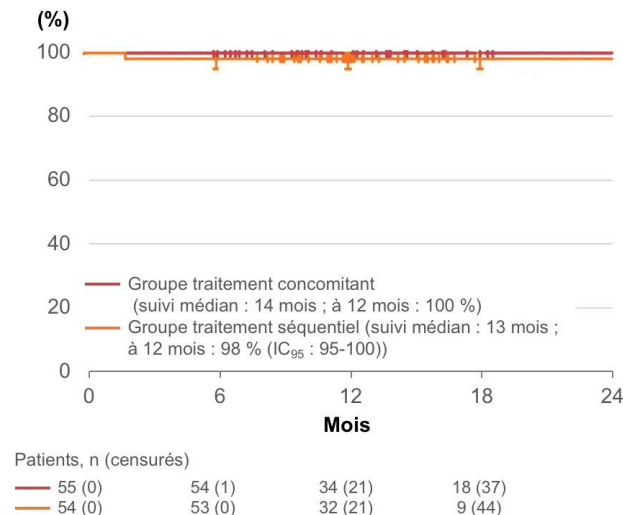


## ESSAI NIVAHL (GHSB) : nivolumab + AVD en 1<sup>re</sup> ligne pour les HL de stade localisé défavorable (2)

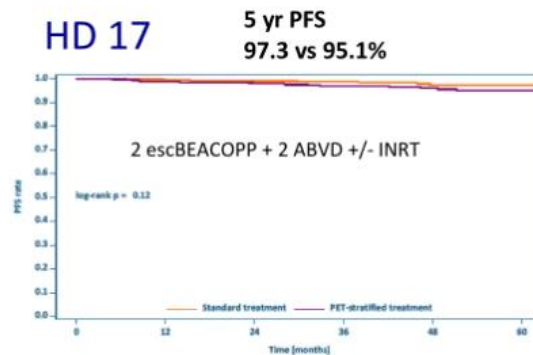
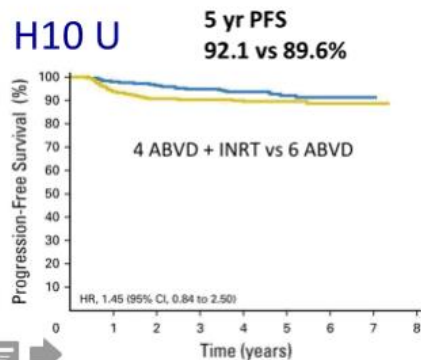
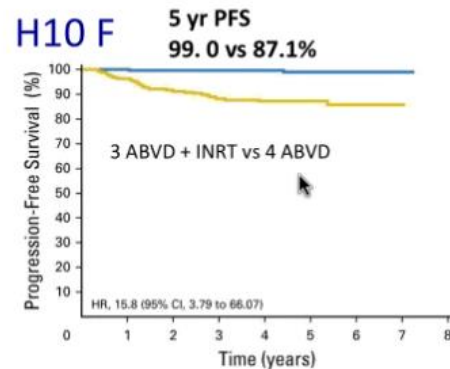
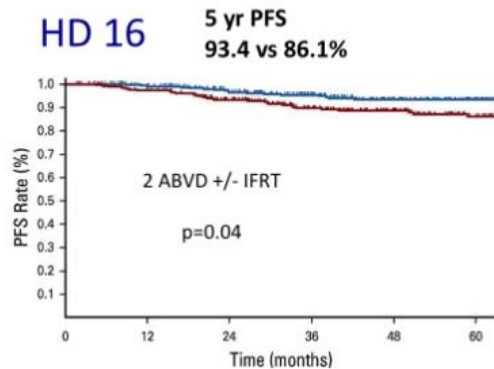
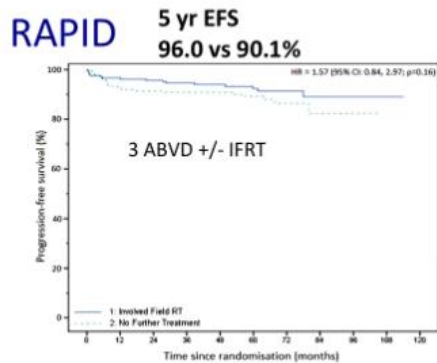
### Taux de réponse globale et complète



### Survie sans progression



# Control of lymphoma after de-escalation in PET-negative groups



**N Engl J Med 2015; 372:1598-1607**

**J Clin Oncol 2017; 35:1786-1794**

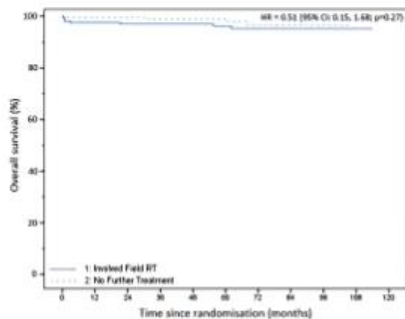
**J Clin Oncol 2019;37:2835-2845**

**EHA 2020: 294921; S101**

# Overall Survival after de-escalation in PET-negative groups

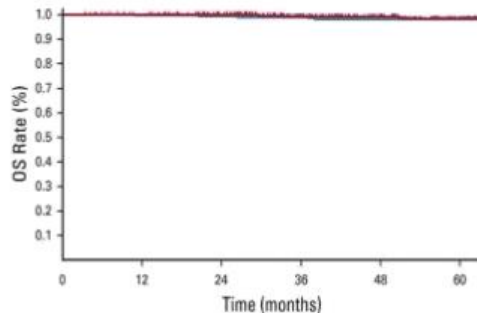
RAPID

3 yr OS  
97.1 vs 99.5%



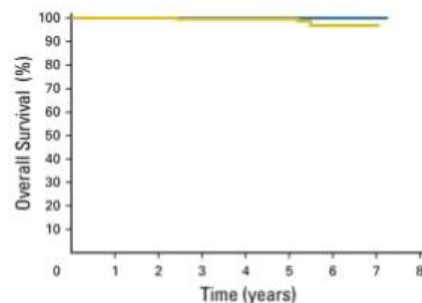
HD 16

5 yr OS  
98.1 vs 98.4%



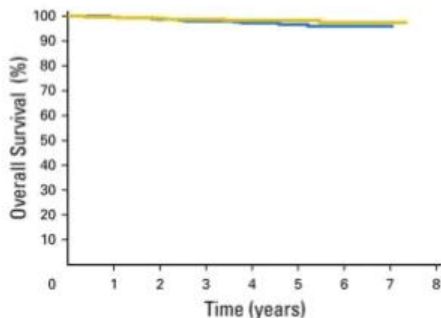
H10 F

5 yr OS  
100 vs 99.6%



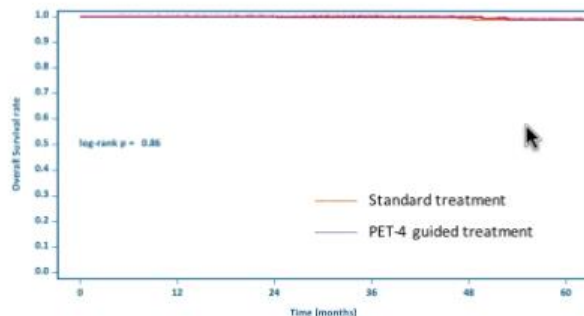
H10 U

5 yr OS  
96.7 vs 98.3%



HD17

5 yr OS  
98.8 vs 98.4%



N Engl J Med 2015; 372:1598-1607

J Clin Oncol 2017; 35:1786-1794

J Clin Oncol 2019;37:2835-2845

EHA 2020: 294921; S101

Stades I et II sans facteur  
de risque

HD7

2 x ABVD  
+ 40 Gy EF-RT  
versus  
40 Gy EF-RT

HD10

4 x versus  
2 x ABVD  
+  
30 versus 20 Gy  
IF-RT

Stades I et II avec facteurs  
de risque

HD8

2 x COPP/ABVD  
+  
30 Gy IF versus  
EF-RT  
+ 10 Gy RT to bulk

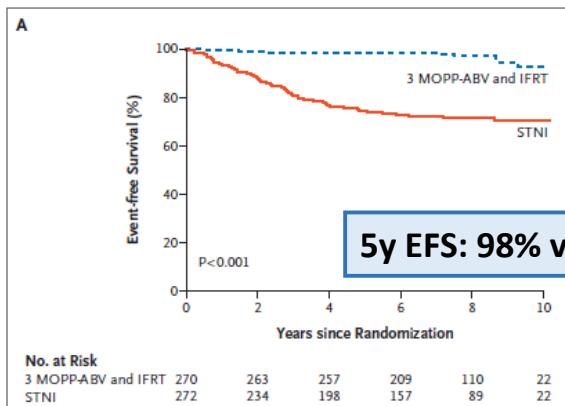
HD11

4 x ABVD versus  
4 x BEACOPP<sub>base</sub>  
+  
20 versus 30 Gy  
IF-RT

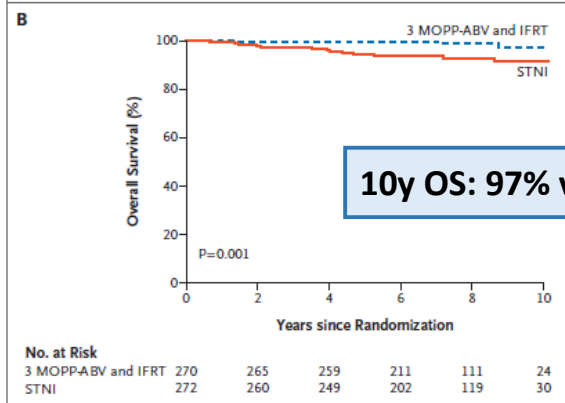


# H8F: 3 MOP-AVD + IFRT

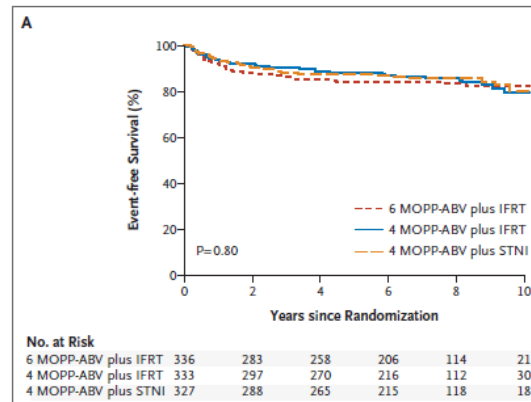
# H8D: 4 MOP-AVD + IFRT



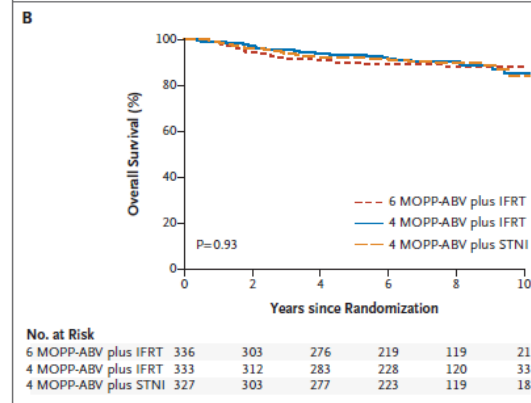
**5y EFS: 98% vs 74%**



**10y OS: 97% vs 92%**

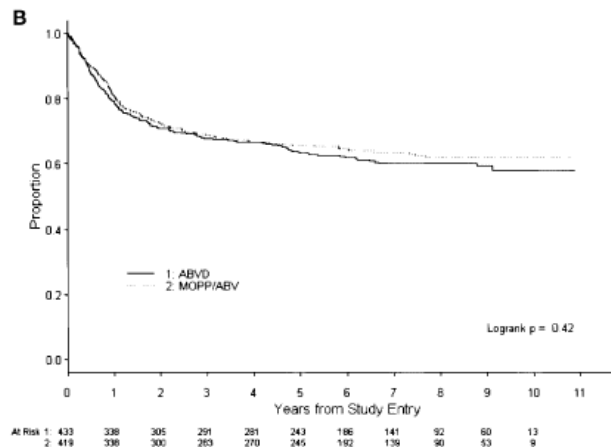
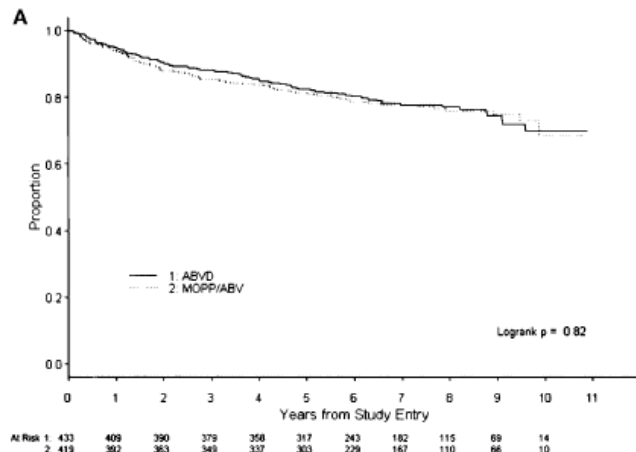


**5y EFS:**  
84%  
88%  
87%



**10y OS:**  
88%  
85%  
84%

# Randomized Comparison of ABVD and MOPP/ABV Hybrid for the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease: Report of an Intergroup Trial



8 a 10 cycles

Table 4. Toxicity by Treatment Group

Toxicity	ABVD		MOPP/ABV		P*
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	
<b>During initial treatment</b>					
Pulmonary†	101	24.5	123	30.6	.060
Cardiac†	27	06.6	30	07.5	.68
Hematologic†	262	63.6	300	74.6	< .001
Anorexia†	1	00.2	13	03.2	< .001
Fatigue†	7	01.7	23	05.7	.003
Hypotension†	0	00.0	7	01.7	.007
<b>After completion of treatment</b>					
Pulmonary†	25	08.3	29	09.3	.67
Cardiac†	10	03.3	9	02.9	.82
Hematologic†	15	05.0	34	11.3	.007

# LHNPL ou poppema

Poppema :

•**CD30 neg**

•**CD20+**

•Risque de transformation en DLBCL (survie à 5-10 après autogreffe : 70% environ)

L'envahissement de la rate est prédictif d'une transformation → Biopsie !

Risque failiale

Pas d'urgence a ttt et surtout a retraiter +++

Traitement de première ligne	
Stade Ia	Autres
- Radiothérapie (10y PFS : 65%, OS : 84%)	- R-ABVD (ça sort d'où ?)
- Résection seule : EFS 5 years 77,1% (pédiatrie)	- BEACOPP (HD18), PET2neg : 66% 5y PFS ; 66% 5yOS : 93%
- Rituximab seul	- R-CHOP
Traitement de rechute	
- Rituximab seul	
- Radiothérapie	
- Chimio conventionnelle	
- HD chimio + autogreffe	

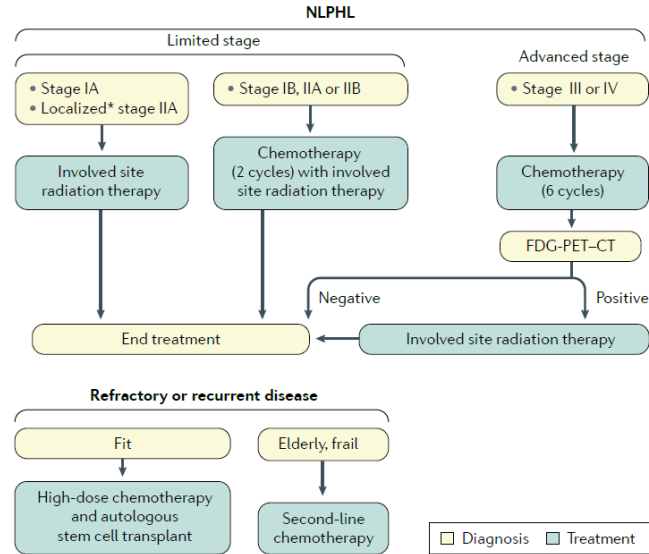


Fig. 7 | **Management algorithm for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma.** Flow chart for the standard management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL). Asterisk, 'Localized' indicates two closely contiguous nodal sites. FDG,  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose.

Traiter par R-CHOP ++

Fanale, M. A. et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* **130**, 472–477 (2017).

# Summary Conventional HL 1<sup>st</sup>-line treatment

- Outcomes with 1<sup>st</sup>-line HL treatments were markedly improved for the majority of patients and overall treatment intensity substantially reduced
- Evidence-based recommendations aimed at optimal tumor control:
  - Early-stage favorable (any age): 2x ABVD + 20Gy IS-RT, consider escalation if PET+
  - Early-stage unfavorable (<60y): “2+2” + PET-guided RT, alt: 4x ABVD + 30Gy IS-RT
  - Early-stage unfavorable (>60y): 2xABVD + 2x AVD + 30Gy IS-RT
  - Advanced-stages (<60y): PET-guided BEACOPPesc as per HD18 or AHL2011
  - Advanced-stages (≥60y): 2x ABVD + 4xAVD + PET-guided RT
- Unmet needs: Refractory patients, older/unfit patients, tr-toxicities
- Perspective: Refined risk assessment including in vivo on treatment evaluation incorporating innovative parameters (TMTV,  $\Delta$ MTV,  $\Delta$ ctDNA)
- Ongoing: rationale incorporation of novel agents (e.g. BV, anti-PD1, ...)