

Le traitement du lymphome de Hodgkin chez l'adulte

Marianne Boyer, Sophie Cuerrier

Résumé

Objectif : Déterminer les meilleures modalités de traitement du lymphome de Hodgkin.

Sources des données : Une revue de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de la base de données Pubmed (période 1990-2010 et mots clés : Hodgkin, adulte). Des références secondaires et tertiaires ont également été consultées.

Analyse des données : Beaucoup d'études sont effectuées auprès de patients atteints du lymphome de Hodgkin. L'ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) est présentement le traitement standard autant pour les stades localisés qu'avancés. Il s'est avéré au moins aussi efficace que la plupart des autres protocoles étudiés tout en étant moins toxique autant à court qu'à long terme. Le seul protocole qui pourrait s'avérer supérieur à l'ABVD est le BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone). Cependant, sa toxicité supérieure limite son utilisation pour le moment. La radiothérapie est aussi une pierre angulaire du traitement, principalement pour les maladies localisées. Son utilisation lors de maladies avancées est plus controversée.

Conclusion : Même si le lymphome de Hodgkin a un taux de guérison élevé par rapport à d'autres cancers, la gestion des toxicités à long terme, le traitement des rechutes ou le traitement des cas résistants demeurent des défis pour les années à venir.

Mots clés : lymphome de Hodgkin, chimiothérapie, ABVD, BEACOPP, Stanford V, effets indésirables.

Introduction

Le lymphome de Hodgkin (LH), aussi connu sous l'ancien nom de maladie de Hodgkin, est un cancer affectant principalement les lymphocytes B¹. Il représente 12 % des cas de lymphomes diagnostiqués au Canada en 2006, ce qui correspond à 877 personnes ou 2,7 cas pour 100 000 personnes. On rapporte 137 décès dus à un LH en 2005². On note deux pics d'incidence, un pour les personnes âgées de 20 à 24 ans (4,9 cas pour 100 000 personnes) et un vers la cinquantaine (4,3 cas pour 100 000 personnes). Les hommes en sont plus souvent atteints que les femmes^{2,3}.

Le taux de guérison a grandement augmenté dans les dernières décennies³. On estime que 80 % des cas de LH sont curables³. Cette augmentation du taux de survie est le résultat de traitements plus efficaces. Toutefois, leurs toxicités à long terme demeurent non négligeables. Les nouvelles modalités thérapeutiques devront mettre l'accent sur l'amélioration du taux de guérison tout en diminuant les toxicités.

Présentation clinique

Le LH est un cancer hématologique affectant les ganglions. Les ganglions cervicaux et supraclaviculaires représentent les sites le plus fréquemment atteints^{4,5}. La majorité des patients consultent en raison de l'augmentation de la taille d'un site ganglionnaire tout en étant asymptomatiques. Les patients peuvent également présenter des symptômes non spécifiques, tels que la toux, la fatigue, le prurit ou une douleur ganglionnaire lors de la prise d'alcool^{4,5}. Une anémie, une hypoalbuminémie ou l'augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes peuvent être découvertes dans les analyses de laboratoire^{3,6}. La présence de symptômes est généralement associée à un stade plus avancé de LH. La fièvre, les sueurs nocturnes et une perte de poids inexplicée de plus de 10 % constituent les symptômes B. Ces symptômes sont des facteurs de mauvais pronostic³. Chez les personnes âgées, le LH est souvent plus agressif et diagnostiqué à un stade avancé. Elles présentent plus fréquemment des anomalies de laboratoire et des symptômes B⁷.

Diagnostic

Le diagnostic du LH doit se faire par une biopsie. Une biopsie au trocart peut être suffisante, mais une biopsie avec exérèse du ganglion atteint est préférable³. Elle permet de préciser la classe histologique du LH. Le LH se divise en deux classes principales : le LH classique (LHc) et le LH à prédominance lymphocytaire (LHPL)⁸. Le LHc se divise en quatre sous-types histologiques : scléronodulaire, à cellularité mixte, riche en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire⁸. Le LHPL représente seulement 5 % des cas de LH en Amérique du Nord et a généralement un meilleur pronostic que le LHc³.

Marianne Boyer, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Pavillon Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Sophie Cuerrier, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Pavillon Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dans le LH, les tissus atteints contiennent peu de cellules néoplasiques et une grande proportion de cellules inflammatoires. Les cellules présentes varient selon la classe histologique de LH. Dans le LHc, on retrouve principalement des lymphocytes, des histiocytes, des éosinophiles, des cellules plasmiques et des fibroblastes. Les lymphocytes et les histiocytes sont les principales cellules obtenues à la biopsie du LHPL^{4,5}.

Les caractéristiques des cellules néoplasiques diffèrent entre le LHc et le LHPL. On retrouve des cellules de Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS) dans le LHc. Ces cellules se retrouvent en faible proportion, soit moins de 1 %. Dans le LHPL, les cellules HRS sont généralement absentes, il se distingue par la présence de cellules « popcorn » aussi nommées cellules L&H (lymphocytes et histiocytes atypiques)^{3-5,8}.

En ce qui concerne l'immunohistochimie, il existe des différences entre les deux classes. Les cellules du LHc sont généralement CD15+, CD20- et CD30+ tandis que c'est l'inverse pour le LHPL^{5,8,9}. Ces différences peuvent avoir une influence sur le traitement, sur l'utilisation du rituximab, par exemple, un anticorps anti-CD20. Des études ont démontré l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) sur les cellules HRS¹⁰.

La classe de LH et également le stade de LH permettent de définir les modalités de traitement à privilégier. Le stade est déterminé par une radiographie thoracique, une tomographie par émission de positons (PET-scan) ou une tomographie par émission de positons (PET-scan) (tableau I)¹¹. Une

biopsie de moelle osseuse est également recommandée par certains experts pour les stades plus avancés seulement : IB, IIB ou plus^{3,5,9,12}.

L'examen physique et les analyses de laboratoire permettent de préciser la gravité de la maladie. Le statut de performance du patient peut également guider la modalité de traitement^{5,9}.

Facteurs pronostiques

La présence de facteurs pronostiques aidera également à l'évaluation de l'atteinte³. Pour les stades localisés, une atteinte médiastinale importante, soit la présence d'une masse de plus de 10 cm ou mesurant plus du tiers du diamètre du médiastin, est un facteur de mauvais pronostic. La présence de symptômes B, l'atteinte de plus de trois groupes ganglionnaires ou une vitesse de sédimentation supérieure à 50 mm/h constituent également des facteurs de mauvais pronostic^{13,14}. Un LH d'un stade I à II avec la présence d'un de ces facteurs est qualifié de LH localisé à pronostic défavorable³. Le LH de stade avancé regroupe les stades III et IV³. Chaque facteur pronostique associé aux stades avancés réduit la survie de 7 à 8 % par année, tel que le montre le tableau II¹⁵. Il s'agit des facteurs de Hasenclover avec lesquels le score IPS (*International prognostic factors project score*) pourra être déterminé. Le nombre de facteurs pronostiques peut également guider le choix d'un traitement de chimiothérapie par rapport à un autre (ex. : BEACOPP [bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone] si IPS ≥ 4)³.

Tableau I : Classification d'Ann Arbor additionnée des modifications de Costwold⁹

Stade I	Envahissement d'un seul groupe ganglionnaire (I) ou envahissement localisé d'un seul organe ou d'un site extra-ganglionnaire (IE).
Stade II	Envahissement de deux groupes ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II); Ou envahissement localisé d'un seul organe ou d'un site extra-ganglionnaire et de ses ganglions régionaux, avec ou sans envahissement d'autres groupes ganglionnaires, du même côté du diaphragme (IIE).
Stade III	Envahissement de groupes ganglionnaires situés des deux côtés du diaphragme (III), pouvant être accompagné d'un envahissement : - de la rate (IIIS); - d'un organe ou d'un site extra-ganglionnaire (IIIE); - des deux (IIISE).
Stade IV	Envahissement diffus (multifocal) d'un ou de plusieurs organes extra-lymphatiques, avec ou sans envahissement ganglionnaire associé, ou envahissement isolé d'un organe extra-ganglionnaire avec adénopathies à distance.
A	Absence de symptômes systémiques.
B	Fièvre, sueurs nocturnes ou perte de poids inexplicquée de > 10 % dans les six derniers mois.
X	Masse tumorale volumineuse : masse de > 10 cm ou mesurant > 1/3 du diamètre du médiastin.
E	Atteinte d'un site extra-ganglionnaire contigu ou à proximité du site ganglionnaire.

Tableau II : Score IPS (The International Prognostic Factors Project Score (IPS)) pour le lymphome avancé de Hodgkin¹³

Facteurs de risque		
Albumine sérique < 40 g/L		
Hémoglobine < 105 g/L		
Sexe masculin		
Stade IV		
Âge ≥ 45 ans		
Leucocytes ≥ 15 x 10 ⁹ /L		
Lymphocytes < 0,6 x 10 ⁹ /L		
Nombre de facteurs	% de patients sans progression à 5 ans	Survie globale
0	84 ± 4	89 ± 2
1	77 ± 3	90 ± 2
2	67 ± 2	81 ± 2
3	60 ± 3	78 ± 3
4	51 ± 4	61 ± 4
≥ 5	42 ± 5	56 ± 5

L'étiologie du LH demeure inconnue. Un processus inflammatoire semble être à l'origine du LH. Il reste à confirmer si ce processus résulte d'une infection, au virus de l'Epstein-Barr, par exemple¹⁶⁻¹⁸. Chez les patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sous une thérapie antirétrovirale, on a noté une augmentation des cas de LH, mais une diminution du nombre de lymphomes non hodgkiniens⁷. La présence d'une atteinte auto-immune ou la génétique font également partie des hypothèses soulevées pour expliquer le LH^{5,7}.

Traitement

Pour simplifier le texte, les principaux protocoles utilisés dans le LH sont énumérés et détaillés au tableau III.

Lymphome de Hodgkin de stade localisé

Lymphome de Hodgkin de stade localisé à pronostic favorable

L'absence de facteurs de mauvais pronostic donne au LH localisé un statut favorable. Il y a plusieurs années, le traitement standard du LH de stade localisé à pronostic favorable consistait en de la radiothérapie seule. Or, de nombreuses études utilisant les protocoles de chimiothérapie initialement efficaces pour le LH de stade avancé ont démontré l'avantage d'une thérapie combinée dans le traitement du LH de stade localisé^{19,20}.

Dans l'étude H8-F, la chimiothérapie combinée à de la radiothérapie (trois cycles de MOPP-ABV suivis d'une radiothérapie des régions ganglionnaires initialement at-

teintes) a été comparée à la radiothérapie seule. À dix ans, la survie sans maladie et la survie globale étaient statistiquement supérieures pour le groupe ayant reçu la combinaison de traitement soit 93 % et 97 % respectivement, par comparaison à 68 % et 92 % pour la radiothérapie seule²¹.

Le Groupe allemand d'étude du lymphome de Hodgkin (GHSg) a comparé le traitement constitué de deux cycles d'ABVD combiné à une radiothérapie des régions ganglionnaires atteintes et contiguës à celui constitué de la radiothérapie seule. Bien que le taux de réponse complète et la survie globale étaient similaires, le nombre de patients n'ayant pas eu d'échec au traitement était significativement supérieur dans le groupe ABVD plus radiothérapie (88 % comparativement à 67 %) après un suivi médian de sept ans²².

Lors du congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH) 2009, le GHSg a présenté les résultats d'une étude (HD-10) ayant pour objectif de déterminer le nombre de cycles de chimiothérapie et l'intensité de la radiothérapie chez des patients souffrant d'un LH de stade localisé à pronostic favorable. Deux cycles d'ABVD combinés à 20 Gy se sont avérés aussi efficaces que quatre cycles combinés à 30 Gy après un suivi médian de 79 à 91 mois²³. Ainsi, la réduction de l'exposition à la chimiothérapie et à la radiothérapie pourrait diminuer la survenue d'effets indésirables à long terme, tels que les tumeurs solides, les troubles cardiaques et thyroïdiens, principaux problèmes chez ce type de patients²⁴.

Tableau III : Régimes de chimiothérapie utilisés dans le traitement du LH

Régimes de chimiothérapie		
ABVD ²⁰ tous les 28 jours	Doxorubicine 25 mg/m ² intraveineux Bléomycine 10 UI/m ² intraveineux Vinblastine 6 mg/m ² intraveineux Dacarbazine 375 mg/m ² intraveineux	Jours 1,15 Jours 1,15 Jours 1,15 Jours 1,15
MOPP ²⁶ tous les 21 jours	Mechlorethamine 6 mg/m ² intraveineux Vincristine 1,4 mg/m ² intraveineux (max : 2 mg) Procarbazine 100 mg/m ² par voie orale Prednisone 40 mg/m ² par voie orale	Jours 1,8 Jours 1,8 Jours 1-14 Jours 1-14
MOPP/ABV ²⁷ hydride tous les 28 jours	Mechlorethamine 6 mg/m ² intraveineux Vincristine 1,4 mg/m ² intraveineux (max : 2 mg) Procarbazine 100 mg/m ² par voie orale Prednisone 40 mg/m ² par voie orale Doxorubicine 35 mg/m ² intraveineux Bleomycine 10 UI/m ² intraveineux Vinblastine 6 mg/m ² intraveineux	Jour 1 Jour 1 Jours 1-7 Jours 1-14 Jour 8 Jour 8 Jour 8
Stanford V ²⁴ 1 cycle de 12 semaines	Doxorubicine 25 mg/m ² intraveineux Vinblastine 6 mg/m ² intraveineux Meclorethamine 6 mg/m ² intraveineux Étoposide 60 mg/m ² intraveineux x 2 jours Vincristine 1,4 mg/m ² intraveineux (max : 2 mg) Bléomycine 5 UI/m ² intraveineux Prednisone 40 mg/m ² par voie orale	Semaines 1, 3, 5, 7, 9, 11 Semaines 1, 3, 5, 7, 9, 11 Semaines 1, 5, 9 Semaines 3, 7, 11 Semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12 Semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12 Q2j, débuter sevrage à la semaine 10
BEACOPP ²⁹ (standard) tous les 21 jours	Bléomycine 10 UI/m ² intraveineux Etoposide 100 mg/m ² intraveineux Doxorubicine 25 mg/m ² intraveineux Cyclophosphamide 650 mg/m ² intraveineux Vincristine 1,4 mg/m ² intraveineux (max : 2 mg) Procarbazine 100 mg/m ² par voie orale Prednisone 40 mg/m ² par voie orale	Jour 8 Jours 1-3 Jour 1 Jour 1 Jour 8 Jours 1-7 Jours 1-14
BEACOPP ²⁹ (intensifié) tous les 21 jours	Bléomycine 10 UI/m ² intraveineux Etoposide 200 mg/m ² intraveineux Doxorubicine 35 mg/m ² intraveineux Cyclophosphamide 1250 mg/m ² intraveineux Vincristine 1,4 mg/m ² intraveineux (max : 2 mg) Procarbazine 100 mg/m ² par voie orale Prednisone 40 mg/m ² par voie orale G-CSF	Jour 8 Jours 1-3 Jour 1 Jour 1 Jour 8 Jours 1-7 Jours 1-14 Jours 8+
ESHAP ³⁷ tous les 21-28 jours	Etoposide 40 mg/m ² intraveineux Methylprednisolone 500 mg intraveineux Cytarabine 2000 mg/m ² intraveineux Cisplatine 25 mg/m ² intraveineux G-CSF	Jours 1-4 Jours 1-4 Jour 5 Jours 1-4 Jours 6-18
IGEV ³⁸	Ifosfamide 2000 mg/m ² intraveineux Gemcitabine 800 mg/m ² intraveineux Vinorelbine 20 mg/m ² intraveineux Prednisolone 100 mg par voie orale G-CSF	Jours 1-4 Jours 1 et 4 Jour 1 Jours 1-4 Jours 7-12
GVD ⁵³ tous les 21 jours	Gemcitabine 1000 mg/m ² intraveineux Vinorelbine 20 mg/m ² intraveineux Doxorubicine péguylée 15 mg/m ² intraveineux Si rechute après autogreffe : Gemcitabine 800 mg/m ² intraveineux Vinorelbine 15 mg/m ² intraveineux Doxorubicine péguylée 10 mg/m ² intraveineux	Jours 1 et 8 Jours 1 et 8 Jours 1 et 8 Jours 1 et 8 Jours 1 et 8 Jours 1 et 8 Jours 1 et 8

G-CSF : facteur de croissance granulocytaire (granulocyte-colony stimulating factor); LH : lymphome de Hodgkin

Lymphome de Hodgkin de stade localisé à pronostic défavorable

Le traitement choisi pour ces patients s'avère un peu plus agressif afin de diminuer le risque de rechute.

L'étude HD8 du GHSg a comparé le traitement par radiothérapie limitée aux régions ganglionnaires initialement atteintes à la radiothérapie appliquée aux régions ganglionnaires atteintes et contiguës chez des patients dont le statut de la maladie était défavorable²⁵. Les deux groupes recevaient aussi une chimiothérapie COPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone) en alternance avec ABVD. Après un suivi de cinq ans, aucune différence n'a été notée sur le plan de la survie globale et du taux de patients sans échec de traitement entre les deux groupes. Cependant, le groupe ayant reçu la radiothérapie plus étendue a démontré une augmentation significative du taux d'effets indésirables²⁵. Une étude italienne a confirmé le traitement par la radiothérapie limitée aux régions ganglionnaires atteintes à la suite de l'administration de quatre cycles d'ABVD²⁶.

Une étude multicentrique a comparé le régime Stanford V à six à huit cycles d'ABVD administrés à des patients souffrant d'un LH de stade IIB, III ou IV ou de stade I ou IIA mais avec une atteinte volumineuse ou des facteurs de mauvais pronostic. Les patients ayant une masse de plus de 5 cm ou une atteinte splénique ont également reçu de la radiothérapie (73 % du groupe Stanford V et 53 % du groupe ABVD). Au moment du diagnostic, 49 % des patients de l'étude en étaient au stade I ou II de leur maladie. Des taux de réponse comparables ont été obtenus, soit 91 % pour le groupe Stanford V et 92 % dans le groupe ABVD, après un suivi médian de 4,3 ans. Les taux de survie à cinq ans et la survie globale du groupe Stanford V, soit 74 % et 92 %, ne se sont pas démontrés statistiquement différents de ceux du groupe ABVD, soit 76 % et 90 %. Les patients du groupe Stanford V ont eu davantage de toxicités de grade 3 et 4 que ceux du groupe ABVD (19 % comparativement à 8 %). Par contre, la toxicité pulmonaire était plus fréquente dans le groupe ABVD²⁷.

Ainsi, pour les stades localisés, une combinaison de chimiothérapie suivie de radiothérapie est le traitement standard. L'ABVD et le régime Stanford V sont les deux options. Cependant, l'expérience que nous avons avec l'ABVD ainsi que sa facilité d'administration par rapport au Stanford V en font le régime de choix. Le nombre de cycles de chimiothérapie dépendra de la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic. De deux à quatre cycles d'ABVD ou huit semaines de Stanford V pour les maladies à pronostic favorable et de quatre à six cycles d'ABVD ou douze semaines de Stanford V pour les cas défavorables sont habituellement recommandés^{3,12,28}.

Le tableau IV résume les résultats des principales études présentées sur le LH de stades localisé et avancé.

Lymphome de Hodgkin de stade avancé

Les stades III et IV sont considérés comme des stades avancés. Selon les références, le stade IIB peut aussi y être inclus.

Depuis l'étude de Canellos et ses collaborateurs en 1992, l'ABVD est le régime de premier choix, puisqu'il a surpassé le MOPP en termes d'efficacité tout en diminuant les toxicités aiguës et à long terme (leucémie, infertilité)^{24,29,30}. Les taux de réponse étaient de 67 % pour le groupe MOPP, de 82 % pour ABVD et de 83 % pour ABVD en alternance avec MOPP. L'efficacité de l'ABVD était donc comparable à celle du régime ABVD en alternance avec MOPP mais causait moins d'effets indésirables, principalement sur le plan de la myélotoxicité²⁹. Le régime hybride MOPP-ABV n'a pas non plus démontré de supériorité par rapport à l'ABVD seul³¹.

Deux autres protocoles tentent de rivaliser avec l'ABVD : le BEACOPP et le Stanford V. L'étude HD9 comparait les protocoles BEACOPP intensifié, BEACOPP standard et une alternance entre le COPP et l'ABVD auprès de patients dont la maladie était de stade IIB, III ou IV³². Après un suivi médian de 111 mois (environ dix ans), la survie globale était de 86 %, 80 % et 75 %. La différence entre les groupes est statistiquement significative. De plus, le nombre de patients sans échec au traitement, soit l'objectif principal de l'étude, est significativement supérieur dans le groupe BEACOPP intensifié par rapport aux deux autres (82 % comparativement à 70 % BEACOPP standard et à 64 % COPP-ABVD). Malgré une meilleure efficacité du régime BEACOPP intensifié, le risque de toxicités hématologiques de grade 3 et 4 (neutropénie, thrombopénie, anémie) peut limiter son utilisation³².

Chez le même groupe de patients, un traitement de six cycles d'ABVD a été comparé au BEACOPP (quatre cycles intensifiés suivis de deux cycles standards) et au CEC (cyclophosphamide, lomustine, vindesine, melphalan, prednisone, doxorubicine, vincristine, procarbazine, vinblastine et bléomycine)³³. Les résultats démontrent une supériorité du régime BEACOPP en termes de survie sans progression par rapport à l'ABVD (81 % contre 68 %). Cependant, aucune différence n'est notée quant à la survie globale, mais l'objectif principal de l'étude consistait à déterminer s'il existait une différence sur le plan de la myélosuppression. Le nombre de patients inclus dans l'étude étant faible (N = 307), la puissance n'était pas suffisante pour obtenir une différence de la survie globale. Le régime BEACOPP a été responsable d'un plus grand nombre de cas de neutropénie de grade 3 et 4 (54 % contre 34 % dans le groupe ABVD) et, par le fait même, de davantage d'infections que l'ABVD (14 % contre 2 %)³³.

Tel que nous l'avons vu précédemment, le régime Stanford V a directement été comparé à l'ABVD et s'est avéré

Tableau IV : Résultats des études présentées des régimes de chimiothérapie utilisés dans le traitement du LH

LH de stade localisé à pronostic favorable				
Ferme et coll ²¹ Régimes	MOPP/ABV + radiothérapie	Radiothérapie seule		
Survie sans maladie à 10 ans	93 %	68 %	P < 0,001	
Survie globale à 10 ans	97 %	92 %	P = 0,001	
Engert et coll ²² Régimes	ABVD + radiothérapie	Radiothérapie seule		
Taux de réponse complète à 87 mois	94 %	95 %		
Survie globale à 7 ans	94 %	92 %	P = 0,43	
Absence d'échec au traitement à 7 ans	88 %	67 %	P ≤ 0,001	
LH de stade localisé à pronostic défavorable				
Hoskin et coll ²⁷ (49 % des patients avec stades I-II) Régimes	Stanford V	ABVD		
Taux de réponse	91 %	92 %	NS*	
Survie sans progression de la maladie à 5 ans	74 %	76 %		
Survie globale à 5 ans	92 %	90 %	NS	
LH avancé				
Canellos et coll ²⁹ Régimes	MOPP	ABVD et MOPP en alternance	ABVD	
Taux de réponse	67 %	83 %	82 %	P = 0,006 (pour MOPP vs autres groupes)
Survie globale à 5 ans	66 %	75 %	73 %	P = 0,28 (pour MOPP vs autres groupes)
Duggan et coll ³¹ Régimes	ABVD	MOPP/ABV		
Taux de réponse complète	76 %	80 %	P = 0,16	
Absence d'échec au traitement à 5 ans	63 %	66 %	P = 0,42	
Survie globale à 5 ans	82 %	81 %	P = 0,82	
Engert et coll ³² Régimes	BEACOPP intensifié	BEACOPP standard	COPP/ABVD en alternance	
Survie globale à 111 mois	86 %	80 %	75 %	P = 0,0053 entre groupes BEACOPP P < 0,001 BEACOPP intensifié vs COPP/ABVD P = 0,19 BEACOPP standard vs COPP/ABVD
Absence d'échec au traitement à 10 ans	82 %	70 %	64 %	P = 0,0001 entre groupes BEACOPP P < 0,0001 BEACOPP intensifié vs COPP/ABVD P = 0,04 BEACOPP standard vs COPP/ABVD

Tableau IV : Résultats des études présentées des régimes de chimiothérapie utilisés dans le traitement du LH (suite)

Federico et coll ³³ Régimes	ABVD	BEACOPP (4 standards, 2 intensifiés)	CEC	
Survie sans progression à 5 ans	68 %	81 %	78 %	BEACOPP vs ABVD P = 0,038, autres NS
Survie globale à 5 ans	84 %	92 %	91 %	
Federico et coll ³⁴ Régimes	Après 4 cycles ABVD ou régime avec doxorubicine : Autogreffe	Après 4 cycles ABVD ou régime avec doxorubicine : 4 cycles de chimio conventionnelle		
Taux de réponse complète	92 %	89 %	P = 0,6	
Absence d'échec au traitement à 5 ans	75 %	82 %	P = 0,4	
Survie globale à 5 ans	88 %	88 %	P = 0,99	
Aleman et coll ³⁶ Régime si réponse complète après 6-8 cycles MOPP	Radiothérapie de consolidation	Pas d'intervention		
Survie sans maladie à 8 ans	73 %	77 %	NS	
Survie globale à 8 ans	78 %	85 %	NS	
Régime si réponse partielle après 6-8 cycles MOPP	Radiothérapie			
Survie sans maladie à 8 ans	76 %		NS	
Survie globale à 8 ans	84 %		NS	

Se référer au tableau III pour connaître quels médicaments sont inclus dans les divers régimes.
LH : lymphome de Hodgkin; NS = non significatif

aussi efficace que l'ABVD, mais avec un taux d'effets indésirables supérieur (voir LH localisé)²⁷.

La comparaison entre le régime BEACOPP (quatre cycles intensifiés suivis de quatre cycles standards) et l'ABVD (huit cycles) est actuellement en cours d'étude clinique (EORTC-20012). L'objectif principal vise à déterminer une différence de la survie sans maladie. Les résultats mériteront une attention particulière, puisqu'à ce jour, le régime BEACOPP intensifié semble démontrer une meilleure efficacité que l'ABVD pour les patients dont la maladie est de stade avancé, mais son degré de toxicité est plus élevé.

À la suite de la chimiothérapie, une consolidation de la réponse avec une autogreffe de cellules souches ou une radiothérapie a été évaluée. Une étude a comparé une autogreffe de cellules souches à quatre cycles de chimiothérapie conventionnelle à la suite de quatre cycles d'ABVD auprès d'une population présentant un LH à pronostic défavorable³⁴. Sur cinq ans, aucun avantage n'a été démontré en termes de survie sans rechute (75 % dans le groupe autogreffe contre 82 %) et de survie globale (88 % contre 88 %)³⁴.

La place exacte de la radiothérapie est moins précise dans le LH à pronostic défavorable que dans le LH de stade localisé. En cas de réponses partielles à la suite de la chimiothérapie, la radiothérapie doit certainement être utilisée. La controverse existe plutôt lorsqu'une réponse complète a été obtenue³⁵. Dans l'étude d'Aleman et ses collaborateurs, les patients souffrant d'un LH de stade III ou IV recevaient tous initialement six à huit cycles de MOPP-ABV. Ensuite, s'ils obtenaient une réponse complète, ils étaient répartis aléatoirement pour recevoir une radiothérapie de consolidation ou pour ne subir aucune intervention. S'ils obtenaient une réponse partielle après la chimiothérapie, ils recevaient automatiquement des traitements de radiothérapie. Les trois groupes ont été comparés sur le plan de la survie sans maladie et de la survie globale, et aucune différence n'est ressortie. Donc, les patients dont la chimiothérapie a mené à une réponse partielle semblent bénéficier d'une radiothérapie de consolidation alors que ceux qui ont obtenu une réponse complète ne semblent pas y trouver d'avantages³⁶.

Le régime ABVD combiné ou non à de la radiothérapie demeure le traitement standard pour les personnes ayant un LH de stade avancé. Six à huit cycles sont généralement nécessaires, avec une réévaluation de la maladie après quatre cycles. Le régime BEACOPP intensifié pourrait éventuellement prendre une plus grande place, selon les résultats à venir. Certains auteurs le recommandent d'emblée pour les patients âgés de moins de 60 ans ou encore le réservent aux patients ayant plusieurs facteurs de mauvais pronostic^{3,12,28}. Pour le moment, aucune étude n'a démontré sa supériorité quant à la survie globale par rapport à l'ABVD. La radiothérapie devra être envisagée pour des patients présentant une maladie volumineuse au moment du diagnostic (> 10 cm) ou qui n'ont pas obtenu de réponse complète avec la chimiothérapie^{3,28}.

Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire (LHPL)

Le traitement du LHPL s'inspire de celui du LHc. En fait, comme le LHPL est beaucoup moins fréquent, il est souvent inclus dans les études de LHc. Néanmoins, la compréhension de ce lymphome s'améliore graduellement, et comme sa présentation est souvent indolente, une thérapie moins agressive que le LHc peut être envisagée³⁷.

Dans le cas des stades localisés à pronostic favorable, la radiothérapie seule s'avère une bonne option. Une récente étude rétrospective appuie l'utilisation de la radiation de la région ganglionnaire initialement atteinte plutôt qu'une radiothérapie plus étendue³⁸. Pour les cas ayant des facteurs de mauvais pronostic, une chimiothérapie suivie de la radiothérapie est recommandée^{3,12,28}.

Comme le LHPL exprime fortement le CD20, l'utilisation du rituximab, un anticorps anti-CD20, a été étudiée. Bien que nous n'ayons pas encore beaucoup de données à ce sujet, les résultats obtenus à ce jour favorisent son utilisation³⁹.

Aucune étude comparative des protocoles de chimiothérapie n'est actuellement disponible pour ce sous-type de lymphome. Le protocole de chimiothérapie le plus souvent employé est l'ABVD, puisque dans les études évaluant ce régime dans le traitement du LH, les LHPL étaient souvent inclus. D'autres protocoles, tels le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), le CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone), l'EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine) peuvent aussi être utilisés. Toutes ces combinaisons pourraient être données en concomitance avec le rituximab³.

Traitement des rechutes ou des cas réfractaires

La rechute se définit comme la réapparition de la maladie après une réponse complète tandis qu'une maladie

réfractaire se traduit par l'absence de réponse partielle⁴⁰. Bien que le taux de guérison du LH soit élevé, les patients qui rechutent ou qui ne répondent pas au premier traitement voient leur survie diminuée. Une rechute est considérée rapide si elle survient dans l'année qui suit la fin du traitement. Plus la rechute arrive tôt, moins le pronostic est bon⁴⁰.

Pour la majorité des patients, la thérapie de sauvetage habituelle consiste en quelques cycles de chimiothérapie conventionnelle suivis d'une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches. L'objectif du traitement initial de la rechute consiste à réduire la tumeur au maximum et également à permettre la collecte de cellules souches³⁵. Cependant, pour les rares cas de patients initialement traités avec de la radiothérapie seule, ou encore si le patient n'est pas admissible à une autogreffe, une combinaison de chimiothérapies standards s'avère un bon choix³⁵. Pour les patients qui n'auraient pas reçu de radiothérapie, celle-ci pourrait être utilisée pour le traitement de la rechute localisée, mais n'est pas un premier choix³. Les protocoles utilisés varient selon le traitement reçu antérieurement, la rechute en soi et les pratiques locales, puisqu'aucun consensus n'est disponible.

Le taux de rechutes étant relativement faible, il est plus difficile d'obtenir des résultats provenant d'études de grande envergure. Ainsi, il n'existe aucune étude comparative des régimes préautogreffes, autant pour la chimiothérapie conventionnelle initiale que pour la chimiothérapie à haute dose. ESHAP, IGEV, GDP, DHAP, ICE, GVD sont tous des protocoles ayant été étudiés comme thérapies de sauvetage et ayant tous obtenu un taux de réponse oscillant entre 65 et 89 %⁴¹⁻⁴⁶.

Pour le LHPL, la conduite peut différer. En fait, comme ce sous-type est parfois indolent, il faudra alors éviter un traitement trop agressif, qui causerait plus d'effets secondaires à court et à long terme que le lymphome en soi. Peu de données étant disponibles, l'approche devra être individualisée. Une petite étude de phase II (N = 15) a évalué l'utilisation hebdomadaire du rituximab 375 mg/m² pour quatre doses à des patients ayant fait une rechute d'un LHPL. Le taux de réponse complète et partielle était de 94 %, et la médiane de la survie sans progression, de 33 mois durant un suivi médian de 63 mois. Une étude est maintenant en cours afin de vérifier si ces résultats pourraient s'appliquer au traitement en première ligne de LHPL de stade 1A⁴⁷.

Comme nous venons de le voir, il reste beaucoup de place à l'amélioration dans la thérapie du LH réfractaire.

Traitement futur

Comme les connaissances de la pathophysiologie du LH augmentent, on trouve de plus en plus d'études portant sur des thérapies ciblées.

Le rituximab, initialement utilisé pour traiter le LHPL, est aussi étudié pour le traitement du LHc. Bien que les cellules malignes du LHc n'expriment généralement pas le CD20, le rituximab cause une déplétion des cellules B du microenvironnement, qui seraient nécessaires à la survie des cellules HRS. Younes et ses collaborateurs ont combiné le rituximab à l'ABVD pour des patients souffrant d'un LHc peu importe le stade et le statut CD20. Les résultats positifs obtenus ont mené les auteurs à développer une étude à répartition aléatoire sur des patients ayant un score IPS élevé⁴⁸.

Le CD30 étant très exprimé par les cellules HRS, il peut sembler une très bonne cible. Cependant, à l'opposé du CD20, le CD30 est très soluble et peut se retrouver en grande quantité dans la circulation sanguine, diminuant ainsi l'effet sur les cellules de HRS qui, elles, se trouvent en minorité. L'utilisation d'anticorps anti-CD30 n'était pas très concluante jusqu'à la venue de SGN-35, un anticorps anti-CD30 conjugué à un agent antimétabolique, le monométhyl auristatin E, qui semble plus prometteur⁴⁹.

Les inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC) sont une nouvelle classe de thérapie ciblée qui agit au niveau intracellulaire. Le panobinostat, un agent oral, semble être celui avec le meilleur avenir dans le LH. Il est présentement étudié en thérapie de maintien à la suite de l'obtention d'une réponse complète après une autogreffe⁵⁰.

Une étude est présentement en cours sur l'utilisation de la bendamustine chez les LH multitraités après une autogreffe. Les résultats provisoires laissent entrevoir une activité très efficace de la bendamustine dans cette population⁵¹.

Effets indésirables

Comme l'ABVD est le régime le plus employé en première intention pour le traitement du LH, nous abordons principalement ses effets indésirables.

Le potentiel émétique de l'ABVD est élevé. L'utilisation d'un antagoniste 5-HT₃ combiné avec de la dexaméthasone avant chacun des traitements est de mise afin de diminuer le risque de nausées. De plus, l'administration de la dexaméthasone devrait être poursuivie par voie orale au cours des 48 heures qui suivent le traitement. Un antagoniste dopaminergique (prochlorperazine, metoclopramide, halopéridol) pourra être employé au besoin⁵².

La myélosuppression occasionnée par l'ABVD est fréquente. On rapporte des taux de neutropénie de grade 3 et de grade 4 jusqu'à 79 %⁵³⁻⁵⁶. On définit une neutropénie de grade 3 quand le décompte de neutrophiles se situe entre 0,5-1,0 x 10⁹/L et de grade 4 quand le décompte est inférieur à 0,5 x 10⁹/L. Une proportion de 0,44 % à 5 % des

patients développeront une neutropénie fébrile^{53,56}. À la suite d'un épisode de neutropénie, le filgrastim, un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF), peut être ajouté dans le but de préserver au maximum l'efficacité de la chimiothérapie et d'éviter les retards de traitement^{55,57,58}.

La bléomycine est connue pour le risque de toxicité pulmonaire qu'elle engendre. Jusqu'à 46 % des patients développeront une pneumonite interstitielle secondaire à la bléomycine, la manifestation la plus fréquente de cette toxicité^{59,60}. Une minorité de ces cas progressent vers une fibrose^{59,60}. Un âge avancé (plus de 70 ans), la dose cumulative (plus de 400 UI), un antécédent de tabagisme, une radiothérapie pulmonaire ou un antécédent de maladie pulmonaire sont tous des facteurs de risque de développer une toxicité pulmonaire^{3,60,61}. Avec huit cycles d'ABVD, la dose cumulative de bléomycine est de 160 UI/m². Une controverse existe quant à l'utilisation d'un facteur de croissance granulocytaire. Certains ont rapporté une augmentation du nombre de patients ayant développé une toxicité pulmonaire à la suite de l'administration de la bléomycine en concomitance avec le G-CSF (26 % comparativement à 9 % sans G-CSF, = 0,014)⁶⁰. De plus, Evens et ses collaborateurs ont rapporté que l'utilisation du G-CSF n'était pas nécessaire pour maintenir les niveaux de doses ou prévenir les retards de traitement. Cependant, l'ABVD était administré sans égard pour les taux de neutrophiles absolus, mais après vérification du taux de monocytes. Ainsi, plus de 50 % des patients étaient traités alors que le décompte absolu des neutrophiles était inférieur à 1,0 x 10⁹/L sans G-CSF. Aucune différence n'a été rapportée, tant sur le plan de l'efficacité que sur celui de la toxicité, entre l'administration ou non de G-CSF⁶³. Ainsi, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ne recommande pas l'utilisation du G-CSF en prophylaxie primaire de la neutropénie³. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer les effets cliniques du G-CSF sur la toxicité pulmonaire induite par la bléomycine ainsi que sur l'utilité du G-CSF dans la prévention des neutropénies induites par l'ABVD.

La vinblastine cause des neuropathies périphériques, et cette toxicité est cumulative, mais réversible à l'arrêt de l'administration du produit. Cependant, lorsque la présence de cet effet indésirable entrave les activités de la vie quotidienne, une réduction de la dose doit être envisagée, voire même l'arrêt de la vinblastine, selon le grade de l'effet⁶².

La doxorubicine, une anthracycline, est connue pour le risque de toxicité cardiaque qu'elle entraîne. Afin de la diminuer, un suivi étroit des doses cumulatives est de mise. Une ventriculographie est généralement effectuée avant le début de la chimiothérapie. La radiothérapie cervicale et médiastinale augmenterait le risque de toxicité cardiaque. Une étude rétrospective s'étendant de

1965 à 1995 rapporte une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et d'ischémie cérébrale transitoire chez les patients ayant reçu ce type de radiothérapie⁶³. De plus, une augmentation des anomalies cardiaques peut survenir surtout chez les patients diagnostiqués à un jeune âge. Un suivi étroit de la fonction cardiaque est recommandé une fois les traitements terminés^{3,12}.

Étant donné qu'un grand nombre de patients souffrant de LH obtiennent une rémission, les toxicités à long terme de la chimiothérapie doivent être prises en considération. Les cancers secondaires apparaissant chez les patients traités pour le LH sont principalement des tumeurs solides. Ce sont surtout des cancers du sein, du poumon et gastro-intestinaux. Des leucémies ou des lymphomes non hodgkiniens sont aussi décrits dans la littérature^{3,24}. La dose de radiothérapie et les agents alkylants seraient les principaux facteurs de risque. La combinaison d'une radiothérapie étendue avec une chimiothérapie pourrait aussi jouer un rôle^{3,24}. Le risque semble diminuer avec l'ABVD, qui ne contient pas d'agent alkylant, mais il pourrait demeurer similaire avec les thérapies pouvant être utilisées en deuxième ligne (BEACOPP, Stanford V)^{24,30}. L'incidence de lymphomes non hodgkiniens dans cette population demeure inconnue mais pourrait être l'effet du traitement ou de l'évolution de la maladie (surtout chez le sous-type à prédominance lymphocytaire, LHPL)^{3,24}.

La radiothérapie de la région du cou peut également entraîner une hypothyroïdie ou d'autres troubles thyroïdiens, tels que la maladie de Graves, la thyroïdite, la thyrotoxicose, des nodules ou cancers thyroïdiens⁵². Un suivi annuel de la fonction thyroïdienne est recommandé^{63,12,24}.

La radiothérapie et la chimiothérapie peuvent causer une infertilité temporaire ou permanente²⁴. Le risque de stérilité à long terme semble moindre avec l'ABVD qu'avec les régimes contenant de la mechlorethamine, c'est entre autres une des raisons qui donne à l'ABVD son rang de traitement de première intention. Cet effet indésirable peut entraîner des répercussions considérables sur les patients, puisque souvent, ce sont des jeunes en âge de procréer qui en sont atteints^{24,30}.

Un suivi médical étroit de ces patients doit être assuré pour détecter l'apparition de complications à long terme^{3,24,61}.

Conclusion

Le pharmacien prend part aux décisions concernant le meilleur traitement possible pour un patient et collabore à la gestion des effets indésirables. Bien que le traitement puisse sembler simple à première vue, beaucoup de questions demeurent encore sans réponse et font l'objet d'études cliniques. Comme le LH est un cancer

curable, le suivi nécessaire permettant de voir une différence entre les différents traitements peut s'avérer long, surtout en ce qui concerne les effets indésirables à long terme. Même si la guérison est fréquente, une amélioration est souhaitable pour le traitement des rechutes ou lors d'une absence de réponse au traitement de première ligne. De plus, l'atténuation des effets indésirables par la diminution de l'exposition aux agents de chimiothérapie et à la radiothérapie est aussi un objectif que doivent viser les futures recherches. Peut-être verrons-nous l'atteinte de ces objectifs par l'apparition de thérapies ciblées dans la pharmacothérapie du LH.

Pour toute correspondance :

Marianne Boyer

Pharmacienne

Centre hospitalier de l'Université de Montréal,

Pavillon Notre-Dame

1560, rue Sherbrooke Est

Montréal (Québec) H2L 4M1

Téléphone : 514 890-8000

Télécopieur : 514 412-7814

Courriel : marianne.boyer.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Eberle FC, Mani H, Jaffe ES. Histopathology of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009;15:129-37.
2. Statistique Canada. Tableau 103-0550 : Nouveaux cas pour les sièges primaires de cancer de la CIM-O-3 (d'après le fichier des totalisations du RCC de juillet 2009), selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, provinces et territoires, annuel, CANSIM (base de données). [en ligne] http://cansim2.statcan.gc.ca/cgi-bin/cnsmcgi.exe?Lang=F&CNSM-Fi=CII/CII_1-fra.htm (site visité le 3 janvier 2010).
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Disease/Lymphoma. Version 2. 2009. [en ligne] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hodgkins.pdf (site visité le 20 octobre 2009).
4. Adams VR, Yee GC. Lymphomas. Dans : Dipiro JT, rédacteurs. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 7^e éd. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2219-27.
5. Diehl V, Harris NL, Mauch PM. Hodgkin's Lymphoma. Dans : DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. *Cancer: principles & practice of oncology*. 7^e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2020-75.
6. Connors JM. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009;15:124-8.
7. Caporaso NE, Goldin LR, Anderson WF, Landgren O. Current insight on trends, causes, and mechanisms of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009;15:117-23.
8. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). *World Health Organization classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2001. 352 p.
9. Gospodarowicz MK. Hodgkin's lymphoma - Patients assessment and staging. *Cancer J* 2009;15:138-42.
10. Doussis-Anagnostopoulou IA, Talks KL, Turley H, Debnam P, Tan DC, Mariatos G et coll. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is expressed by neoplastic Hodgkin-Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *J Pathol*. 2002;197:677-83.
11. Lister T, Crowther D, Sutcliffe S, Glatstein E, Canellios GP, Young RC et coll. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
12. Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A et coll. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica* 2009;94:550-65.
13. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, Carde P et coll. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease: the EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1991;114:361-5.
14. Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, Burgers M, Qasim M, Somers R et coll. Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;54:885-94.
15. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-14.

16. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, Ambinder RF, Jarrett RF, Brousset P et coll. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997;70:375-82.
17. Alexander FR, Jarrett RF, Lawrence D, Armstrong AA, Freeland J, Gokhale DA et coll. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer* 2000;82:1117-21.
18. Gallagher A, Perry J, Freeland J, Alexander FE, Carman WF, Shield L et coll. Hodgkin's lymphoma and Epstein-Barr virus (EBV): no evidence to support hit-and-run mechanism in cases classified as non-EBV-associated. *Int J Cancer* 2003;104:624-30.
19. Seam P, Janik JE, Longo DL, DeVita VT. Role of chemotherapy in Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009;15:150-4.
20. Yahalom J. Role of radiation therapy in Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009;15:155-60.
21. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F et coll. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-27.
22. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C et coll. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3495-502.
23. Engert A, Diehl V, Pluetschow A, Eich HT, Herrmann R, Doerken B et coll. Two cycles of ABVD followed by involved field radiotherapy with 20 gray is the new standard of care in the treatment of patients with early-stage Hodgkin lymphoma: final analysis of the randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 [abstract]. *Blood* 2009;114:299.
24. Ng AK, Mauch PM. Late effects of Hodgkin's disease and its treatment. *Cancer J* 2009;15:164-8.
25. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M et coll. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3601-8.
26. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: Long-term results. *J Clin Oncol* 2004;22:2835-41.
27. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW et coll. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol* 2009;27:5390-6.
28. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(suppl. 4):108-9.
29. Canellos GP, Anderson JR, Propert K, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES et coll. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478-84.
30. Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med* 2002;346:1417-8.
31. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM et coll. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:607-14.
32. Engert A, Volker D, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD et coll. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27:4548-54.
33. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A et coll. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:805-11.
34. Federico M, Bellei M, Brice P, Brugiattelli M, Nagler A, Gisselbrecht C et coll. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:2320-5.
35. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;497-506.
36. Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, Baaijens MH, Bortolus R, Lybeert ML et coll. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:19-30.
37. Engert A. Treatment of lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19(suppl. 4):45-6.
38. Chen RC, Chin MS, Ng AK, Feng Y, Neuberg D, Silver B et coll. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol* 2010;28:136-41.
39. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz Sm, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT et coll. Rituxan in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003;101:4285-9.
40. Quidus F, Armitage JO. Salvage therapy for Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009;15:161-3.
41. Aparicio J, Segura A, Garcera S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A et coll. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10:593-5.
42. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M et coll. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine (IGEV): A new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92:35-41.
43. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;106:353-60.
44. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH et coll. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13:1628-35.
45. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippet T, Hedrick EE, Filippa DA, et coll. A 2-step comprehensive high-dose chemo-radiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin's disease: Analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97:616-23.
46. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, Van Besien K et coll. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol*. 2007;18:1071-9.
47. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rüdiger T et coll. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008;111:109-11.
48. Younes A, Fayard LY, Goy A, McLaughlin P, Pro B, Romaguera J et coll. Results of rituximab plus ABVD in 65 newly diagnosed patients with classical Hodgkin Lymphoma: improvement of event free survival (EFS) in all international prognostic score (IPS) groups [abstract]. *Blood* 2006;108:2742.
49. Younes A. Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;507-19.
50. Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D et coll. Phase II study of oral panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant (ASCT) [abstract]. *Haematologica* 2009;94:34.
51. Moskowitz AJ, Hamlin Jr. PA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar M, Meikle J et coll. Bendamustine is highly active in heavily pre-treated relapsed and refractory Hodgkin lymphoma and serves as a bridge to allogeneic stem cell transplant [abstract]. *Blood* 2009;14:720.
52. Comité de l'évaluation des pratiques en oncologie (CEPO). Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte - Mai 2009.
53. Evens AM, Cillely J, Ortiz T, Gounder M, Hou N, Rademaker A et coll. G-CSF is not necessary to maintain over 99 % dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol*. 2007;137:545-52.
54. Chand VK, Link BK, Ritchie JM, Shannon M, Wooldridge JE. Neutropenia and febrile neutropenia in patients with Hodgkin's lymphoma treated with doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2006;47:657-63.
55. Rueda A, Sevilla I, Guma J, Ribelles N, Miramon J, De Las Nieves M et coll. Secondary prophylactic G-CSF (filgrastim) administration in chemotherapy of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD. *Leuk Lymphoma* 2001;41:353-8.
56. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol* 2007;18:376-80.
57. Wedgwood A, Younes A. Prophylactic use of filgrastim with ABVD and BEACOPP chemotherapy regimens for Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;8(suppl. 2):63-6.
58. Silvestri F, Fanin R, Velisig M, Barillari G, Virgolini L, Zaja F et coll. The role of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in maintaining dose intensity during conventional-dose chemotherapy with ABVD in Hodgkin's disease. *Tumori* 1994;80:453-8.
59. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001;120:617-24.
60. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:7614-20.
61. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwarts C, Virgo KS et coll. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007;25:3991-4008.
62. BC Cancer Agency. Monographie de produit : Vinblastine. [en ligne] <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/Vinblastine.htm> (site visité le 3 janvier 2010).
63. De Bruin ML, Dorresteijn LDA, Van't Veer MB, Krol ADG, Van der Pal HJ, Kappelle AC et coll. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *JNCI* 2009;101:928-37.

Abstract

Objective: To determine the optimal treatment modalities of Hodgkin's disease.

Data sources: A review of the scientific literature from 1996 to 2006 was done on Pubmed using the following key words : Hodgkin's, adult. Secondary and tertiary references were also consulted.

Data analysis: Many studies have been done in patients with Hodgkin's disease. ABVD is currently the standard of care for both localized and advanced stages of the disease. It was found to be at least as effective as most protocols while having less long term and short term toxicity. The only protocol that may be superior to ABVD is the BEACOPP protocol (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone). However, its significant toxicity profile limits its use for the moment. Radiotherapy is also a cornerstone of treatment, mainly for localized disease. The use of radiotherapy in more advanced stages of the disease is controversial.

Conclusion: Even though Hodgkin's disease has a high cure rate as compared to other cancers, the management of long term toxicity, relapses and refractory cases remain challenging.

Key words: Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, ABVD, BEACOPP, Stanford V, adverse reactions.