

**Groupe d'Etude du Lymphome Hodgkinien  
de l'Adulte en Tunisie**

# **MDH 2008**

**PROTOCOLE PROSPECTIF  
NATIONAL NON RANDOMISE DE TRAITEMENT DU  
LYMPHOME HODGKINIEN DE L'ADULTE EN TUNISIE  
(3<sup>ème</sup> version)**

Coordinateur principal :

**Raihane. Ben Lakhal Oueslati**  
Service d'Hématologie Clinique  
Hôpital AZIZA OTHMANA  
Tel/Fax : 71 568 228  
E- mail : [raihane.benlakhall@gmail.com](mailto:raihane.benlakhall@gmail.com)

## **LES COORDINATEURS**

**Dr Ben Lakhal Oueslati Raihane**

Service d'hématologie clinique – Hôpital AZIZA OTHMANA – Tunis

**Dr. Frikha Hatem**

Service de radiothérapie  
Institut Salah Azaïez – Tunis

**Dr. Ladeb Saloua**

Centre National de Greffe de Moelle Osseuse –Tunis

**Dr. Laatiri Mohamed Adnène**

Service d'hématologie clinique  
Hôpital Fattouma Bourguiba – Monastir

**Dr. Ben Youssef Yosra**

Service d'Hématologie Clinique Hôpital Farhat Hached – Sousse

**Dr. Tebra Sameh**

Service de radiothérapie – carconologie – Hôpital Farhat Hached – Sousse

**Dr. Hdiji Mseddi Sondes**

Service d'hématologie – Hôpital Hédi Chaker – Sfax

**Dr. Ben Salah Hanen**

Service de radiothérapie – carcinologie – Hôpital Habib bourguiba – Sfax

**Dr. Toumi Nabil**

Service d'oncologie médicale – Hôpital Habib Bourguiba – Sfax

## **LES CENTRES PARTICIPANT AU PROTOCOLE**

### **LES SERVICES D'HEMATOLOGIE CLINIQUE :**

- **Hôpital Aziza Othmana Tunis :** Pr. MEDDEB Balkis
- **Hôpital Hédi Chaker sfax :** Pr. ELLOUMI Moez
- **Hôpital Farhat Hached Sousse :** Pr KHELIF Abderrahmen
- **Hôpital Fattouma Bourguiba Monastir :** Pr. Ag LAATIRI M Adnène
- **Centre Nationale de GMO Tunis :** Pr BEN OTHMAN Tarek

**Le service de Médecine Interne de l'hôpital Militaire de Tunis :**

Pr. OTHMANI S.

**Le service d'oncologie médicale de l'hôpital Habib Bourguiba**

**Sfax :**

Pr. FRIKHA Mounir

### **LES SERVICES DE RADIOTHERAPIE :**

- **Institut Salah Azaïz :** Pr. MAALEJ M.
- **Hôpital Farhat Hached de sousse :** Pr. BOUAOUINA N.
- **Hôpital Habib Bourguiba :** Pr. DAOUD J.

### **LES SERVICES D'ANATOMOPATHOLOGIE :**

- **Institut Salah Azaïz Tunis :** Pr. BEN ROMDHANE
- **Hôpital Farhat Hached Sousse :** Pr. MOKNI M.
- **Hôpital FATTOUMA Bourguiba Monastir :** Pr. ZAKHAMA A.
- **Hôpital Habib Bourguiba Sfax :** Pr. BOUDOUARA T.

## SOMMAIRE

• Résultats du MDH 2002 et rationnel du MDH 2008 .....	5
• Critères d'inclusion .....	11
• Critères d'exclusion .....	11
• Bilan initial .....	12
• Stratification pronostique .....	15
• Les groupes thérapeutiques .....	16
• La chimiothérapie .....	21
• La radiothérapie .....	27
• Evaluation de la réponse .....	35
• Surveillance et bilan post thérapeutique .....	38
• Annexes	
1-Classification OMS des hémopathies malignes .....	40
2-Classification d'Ann Arbor .....	41
3-Echelle d'activité de l'ECOG .....	42
4-Définition des aires ganglionnaires .....	43
5-Mesure de la taille du médiastin .....	44
6-Le calcul de la surface corporelle .....	45
7-Voies d'administration des antinéoplasiques .....	46
8-Rattrapage, intensification et recueil des cellules souches .....	47
9-La toxicité selon l'OMS .....	51
• Références .....	52

**RESULTATS DU MDH 2002 ET RATIONNEL DU LH 2008**

**I- Résultats du MDH 2002 :**

Entre mars 2002 et décembre 2006, 276 patients ont été inclus dans le protocole MDH 2002 (2<sup>ème</sup> version du protocole prospectif national non randomisé de traitement du Lymphome Hodgkinien de l'adulte en Tunisie) [Tableau n°1].

251 patients sont évaluables (16 patients sont perdus de vue soit **6%**). L'âge médian est de 31 ans avec des extrêmes de 16 à 70 ans et le sex-ratio est de 1.2 (140 ♂ /111 ♀).

**50%** de nos patients étaient classés en stade III (22%) ou IV (28%). Une grosse masse médiastinale initiale (IMT $\geq$ 0.35) a été notée chez 25% des patients.

**69%** de nos patients appartenaient à des groupes thérapeutiques défavorables: 40.2% aux stades localisés défavorables (Groupe 2) et 28.7% aux stades étendus défavorables (Groupe 4).

**Tableau n° 1 : Les caractéristiques des patients inclus au MDH 2002**

	<i>N</i>	<i>%</i>
<b>Age au diagnostic médiane (extrême)</b>	31	(16-70 ans)
<b><u>Sexe :</u></b>		
• Masculin	140	56
• Féminin	111	46
<b><u>Histologie :</u></b>		
• 2	177	70
• 3	67	27
• NP	7	3
<b><u>Signes généraux :</u></b>		
• B	173	69
• A	78	31
<b><u>Stade :</u></b>		
• I	16	6
• II	110	44
• III	54	22
• IV	71	28
<b><u>Grosse masse médiastinale :</u></b>		
• Oui	63	25
• Non	188	75
<b>Score pronostique International (SPI <math>\geq</math>3)</b>	93	37
<b><u>Groupes thérapeutiques :</u></b>		
• 1	22	8.8
• 2	101	40.2
• 3	3	1.2
• 4	72	28.7
• 5	42	16.7
• 6	11	4.4

- 11 décès toxiques ont été notés dont 10 survenant chez des patients du groupe 4 traités par du BEACOPP(R)
- Le taux de rémission complète (RC) en fin de traitement était de 83% avec en étude multivariée 2 facteurs de mauvais pronostic :
  - L'âge < 23 ans (72% vs 87%, p = 0.02).
  - **Le gros médiastin** avec index médiastino-thoracique  $\geq 0.35$  (67% vs 87%, p = 0.003).
- La survie sans événement (SSE) à 5 ans est de 73%. Deux facteurs pronostiques indépendants ont été retrouvés à l'étude multivariée :
  - **Le gros médiastin** (55% vs 80%, p = 0.03)
  - **La réponse** à la fin de la chimiothérapie (87% vs 50% vs 5%, p = 0.0000).
- La survie globale (SG) à 5 ans est de 88% avec un seul facteur pronostique indépendant : La réponse à la fin de la chimiothérapie (96% vs 62% vs 55%, p = 0.001)
- La survie sans rechute (SSR) à 5 ans est de 88%.
- 25 rechutes ont été constatées dans un délai médian de 9 mois. 40% de ces rechutes ont été notées chez des patients appartenant au groupe 5 traités par ABVD.

**Tableau n°2 : Les résultats du MDH 2002 selon le stade du LH**

	Stades localisés		Stades étendues	
	<i>Favorables</i>	<i>Défavorables</i>	<i>SPI &lt; 3</i>	<i>SPI ≥ 3</i>
<i>Taux de RC</i>	100%	85%	73%	79%
<i>Echec primaire</i>	0%	15%	21%	21%
<i>SSE (5 ans)</i>	100%	76%	59%	69%
<i>SG</i>	100%	92%	83%	84%
<i>SSR</i>	100%	90%	74%	88%

## **II- Rationnel du MDH 2008 :**

### ***A- Nouvelle stratification pronostique du LH :***

Selon les résultats du MDH 2002, **le gros médiastin** est un facteur de mauvais pronostic aussi bien à **la réponse** à la chimiothérapie qu'à **la survie sans événement**.

**La réponse à la fin de la chimiothérapie** est le 2<sup>ème</sup> facteur indépendant influençant la SSE.

Au vue de ces résultats, une nouvelle stratification pronostique tenant compte aussi bien de l'importance de l'atteinte médiastinale que de la réponse thérapeutique précoce (à 2 cures) s'impose pour améliorer nos résultats thérapeutiques.

La stratification pronostique selon les critères du groupe Allemand (GHSG) (1) (2) est la classification la plus adaptée chez nos patients. Ainsi 3 groupes pronostiques sont définis :

- Groupe favorable : Stades I, II sans aucun facteur de risque (critères EORTC)
- Groupe intermédiaire : Stades I, II avec un ou plusieurs facteurs de risque **en dehors du gros médiastin**.
- Groupe défavorable : Stade II avec gros médiastin et tous les stades III et IV.

L'inclusion des stades localisés avec gros médiastin dans le groupe défavorable est impérative afin de pouvoir améliorer leurs résultats thérapeutiques (RC= 67% et SSE à 5 ans de 55% selon le MDH 2002 ).

D'autre part, le taux important de rechute ( 26%) et la mauvaise SSE ( 59%) des stades étendus favorables ( SPI≤ 2) traités par ABVD ( Gr. 5) justifient leur inclusion dans le groupe défavorable selon la nouvelle stratification pronostique MDH 2008.

***B- Nouvelle stratégie thérapeutique :***

***1- Pour le groupe favorable :***

- 3 cures ABVD + radiothérapie des sites initialement atteints à 36 Gy était un traitement efficace et optimal chez nos patients appartenant au groupe favorable (rémission complète et survie sans événement à 100%).
- La question posée est : Faut-il dés escalader le traitement dans le groupe favorable ? Diminuer le nombre de cures à 2 ABVD ? éviter la radiothérapie ? changer la dose de radiothérapie ? en sachant que le but essentiel de cette désescalade est la diminution de la toxicité à long terme.
- Dans l'étude randomisée EORTC/GELA H9F, 783 patients ont été randomisés dans 3 bras de traitement : 6 EBVP+ RT (36 Gy), 6 EBVP + RT (30 Gy) et 6 EBVP sans radiothérapie (1, 3, 4).

Ce dernier bras a été arrêté d'une façon précoce à cause d'un nombre important d'événement (20%). Les survies sans événement à 4 ans étaient comparables entre les deux 1<sup>er</sup> bras thérapeutiques (87% vs 84%) [11, 12].

- Dans le groupe Allemand, l'étude HD10 comprenant une double randomisation 2 vs 4 ABVD et radiothérapie IF 30 Gy vs 20Gy, l'évaluation à 4 ans ne montre pas de différence significative entre les 4 bras thérapeutiques (4).
- 2 ABVD + radiothérapie IF à 30 Gy semble être la modalité thérapeutique standard actuelle.
- Cette stratégie thérapeutique a été retenue chez nos patients répondeurs à plus de 75% après 2 ABVD.

Les patients répondeurs entre 50 et 75% seront traités par 3 ABVD + RT à 30 Gy et les patients non répondeurs (R< 50%) subiront une intensification à base de 2 cures BEACOPP(R) + RT à 30-36 Gy.

## **2- Pour les formes intermédiaires :**

Nous espérons améliorer les résultats des stades localisés défavorables en excluant les patients avec un gros médiastin et en définissant ainsi un groupe de pronostic intermédiaire.

- Dans l'étude H9U de l'EORTC / GELA, 808 patients ont été randomisés entre 3 bras thérapeutiques : 6 ABVD vs 4 ABVD vs 4 BEACOPP (standard) suivis d'une radiothérapie à 30 Gy en IF. Les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre les 3 bras de randomisation alors que de point de vue toxicité, le BEACOPP était plus toxique que l'ABVD (2, 5).
- L'étude HD11 du groupe Allemand (GHSO) compare par contre 4 ABVD vs 4 BEACOPP (st) et IF à 30 Gy vs IF à 20 Gy. L'analyse préliminaire (à 2 ans) n'a pas noté de différence significative entre les 4 modalités thérapeutiques (2, 5).
- L'association 4 ABVD + radiothérapie (IF) à 30 Gy est considérée comme le traitement standard actuel de ces formes intermédiaires.
- Cette modalité thérapeutique a été retenue chez nos patients bons répondeurs après 2 ABVD ( $\geq 75\%$ ). Les mauvais répondeurs sont proposés à une intensification à base de BEACOPP (R).

### **3- Pour le groupe défavorable :**

Plus de la moitié de nos malades appartiennent à ce groupe défavorable donc l'amélioration de nos résultats thérapeutiques est impérative.

- Dans le MDH 2002, l'intensification de la chimiothérapie dans les stades étendus défavorables ( $SPI \geq 3$ ) a amélioré la survie sans événement de 57% à 2 ans (MDH 99) (6) à 69% à 5 ans (MDH 2002) mais au prix d'une toxicité importante (12% de décès toxique).

Par contre dans les stades étendus favorables traités par 8 ABVD, la survie sans événement à 5 ans n'a pas dépassé 59% avec un taux de rechute à 26%.

Ces résultats pourraient être améliorés par l'indication d'une intensification de la chimiothérapie quelque soit le SPI, l'adaptation du traitement à la réponse précoce à la chimiothérapie après 2 cures et l'amélioration de la prise en charge des incidents toxiques.

- Ce nouveau groupe défavorable de mauvais pronostic bénéficiera d'une intensification de la chimiothérapie à base de BEACOPP(R) (utilisé par le groupe Allemand dans les essais prospectifs HD9 et HD 12) (7, 8).

Une évaluation précoce de la chimiothérapie est prévue après 2 BEACOPP(R).

Les bons répondeurs ( $R \geq 75\%$ ) seront des candidats à une désescalade thérapeutique : 6 ABVD, dans le but de diminuer la toxicité à court et à long terme du BEACOPP(R).

Chez les mauvais répondeurs ( $R < 75\%$ ), une 2<sup>ème</sup> évaluation après 2 autres cures BEACOPP(R) est prévue : Si amélioration de la réponse ( $R > 75\%$ ) on continuera avec 4 BEACOPP (st), si la réponse reste  $< 75\%$ , le patient sera candidat à une intensification par autogreffe.

## LES CRITERES D'INCLUSION

Sont traités selon ces recommandations les patients :

- 1- Ages entre 16 et 75 ans.
- 2- Atteints de Lymphome Hodgkinien « classique » selon la nouvelle classification OMS (annexe 1).
- 3- Non traités antérieurement pour un LH.

## LES CRITERES D'EXCLUSION

- 1- Age < 16 ans ou > 75 ans.
- 2- Contre indication à un traitement par les anthracyclines:
  - ATCD d'infarctus du myocarde récent datant de moins de 6 mois.
  - Autres pathologies cardio-vasculaires avec fraction de raccourcissement ventriculaire gauche échographique inférieur à 30% et/ou fraction d'éjection systolique inférieur à 50%.
- 3- Insuffisance rénale sévère connue antérieurement non liée à la maladie : Clairance de la créatinine < 50 ml/mn.
- 4- Insuffisance hépatocellulaire non liée au processus tumoral.
- 5- ATCD de cancer sauf baso-cellulaire ou col non invasif.
- 6- Patients ayant une sérologie VIH positive.
- 7- Patients ne pouvant pas être suivis régulièrement.
- 8- Grossesse.

## **BILAN INITIAL**

### **I- Bilan diagnostique:**

- Le diagnostic nécessite une biopsie du tissu pathologique: A l'idéal, prélèvement d'une adénopathie superficielle, sinon biopsie d'une atteinte profonde en discutant le principe, la possibilité d'effectuer une ponction biopsie guidée (sous TDM).
- Immunohistochimie systématique : CD15, CD30. Le CD20, le CD3, l'EMA l'ALK et le LMP sont demandés selon les situations.

### **II- Bilan d'extension et d'évolutivité** : A pour but de déterminer :

- Les territoires ganglionnaires et/ou viscéraux envahis (annexe 4)
- L'importance du volume tumoral
- Le retentissement général de la maladie

#### ***A- Bilan clinique :***

##### **1- Recherche des signes d'évolutivité clinique (signes « B ») :**

##### ***Définition des signes cliniques B :***

- Amaigrissement (>10% du poids du corps durant les 6 derniers mois)
- Fièvre > 38°C pendant au moins une semaine.
- Sueurs nocturnes (obligeant le patient à se changer ou le réveillant la nuit).

La présence d'un seul de ces 3 signes fait classer le patient en B

**NB** : Le prurit n'est pas un signe B.

##### **2- Evaluation de l'état général selon l'échelle de l'ECOG.** (Annexe 3).

**3- Examen clinique complet :**

- Siège, nombre et taille des ADP superficielles initialement atteintes(annexe 4).
- Masse tumorale ganglionnaire autre que le médiastin  $\geq 7$  cm.
- Atteinte inguinale initiale
- Mesures cliniques du foie et de la rate
- Examen ORL si atteinte cervicale haute ( $\pm$  biopsie du cavum).

**4- Biologie :**

- Hémogramme complet
- VS – créatinémie - glycémie à jeun
- Bilan hépatique : SGOT, SGPT, BT, BD, phosphatase alcaline,  $\gamma$  GT,
- EPP sérique (Albuminémie)
- LDH
- B2 microglobuline
- Sérologie de l'hépatite B, C, HIV.
- TSH – FSH – LH – Testostérone.
- Congélation de 2 cc de sérum (optionnelle).

**5- Radiologie :**

\* ***R de thorax F+P*** : Mesure de l'index médiastino-thoracique = le plus grand diamètre de la masse tumorale/diamètre thoracique en D5-D6 (voir annexe 5).

\* ***Scanner thoraco -abdomino -pelvien*** avec injection de produit de contraste et coupe d'intervalle de 1cm (scanner cervical est demandé si atteintes ganglionnaires cervicales).les tumeurs cibles (au plus 6 cibles) doivent être repérées et mesurées par 2 **diamètres permettant ainsi de calculer la somme des produits des diamètres (SPD)**

\* ***Scintigraphie osseuse et/ou IRM*** si signes d'appel osseux.

**6- Autres :**

\* **Biopsie ostéo-médullaire**

\* **Biopsie hépatique (PBF) :** Indispensable en cas de :

- Une hépatomégalie homogène avec choléstase biologique (phosphatases alcalines supérieurs à 2 fois la normale)
- Hépatomégalie homogène ou choléstase biologique isolée si présence d'atteinte splénique et /ou atteinte sous diaphragmatique et /ou absence d'atteinte médiastinale.

L'atteinte hépatique est retenue dans ces cas si la PBF est positive [5].

L'atteinte hépatique est retenue (sans PBF) si l'hépatomégalie est hétérogène.

**B/ Bilan thérapeutique :**

- 1- Echographie ou scintigraphie cardiaque si âge  $\geq$  50 ans et/ou ATCD cardiaque.
- 2- Congélation de sperme pour les malades jeunes qui vont recevoir du BEACOPP.
- 3- **Repérage ganglionnaire initial en radiothérapie pour les G1-2 et 4.**
- 4- La mise d'une chambre implantable est recommandée

---

## STRATIFICATION PRONOSTIQUE

### **I- Adulte jeune < 60 ans :**

Chez l'adulte jeune 3 groupes pronostiques sont définis :

#### **1- Le groupe 1 :**

***Les stades favorables :*** Ce sont les patients des stades I et II (annexe 2) sus diaphragmatiques sans aucun facteurs de risque .Tous les critères suivants sont présents:

- Age < 50 ans.
- ≤ 3 sites ganglionnaires(annexe 4).
- VS < 50 (si A) ou VS < 30 (si B).
- Rapport médiastino - thoracique < 0.35 (annexe 5).
- Absence de grosse masse tumorale (autre que le médiastin) ≥ 7 cm.

#### **2- Le groupe 2 :**

***Les stades intermédiaires :*** Ce sont les patients des stades I et II présentant un critère ou plus des facteurs de risque suivants :

- Age ≥ 50 ans.
- ≥ 4 sites ganglionnaires (annexe 4).
- Tous les stades I et II sous diaphragmatiques.
- Masse tumorale (autre que le médiastin) ≥ 7cm.
- VS ≥ 50 (si A) ou VS ≥ 30 (si B).

**Sont exclus de ce groupe les stades II avec gros médiastin (IMT ≥ 0.35).**

#### **3- Le groupe 3 :**

***Les stades défavorables :*** Ce sont les patients classés au stade II avec gros médiastin (IMT ≥ 0.35) (annexe 5) et aux stades III et IV (annexe 2) quelque soit le score pronostique international.

**II- Les sujets âgés :** Age entre 60 et 75 ans.

**1- Groupe 4 :** Les stades I et II.

**2- Groupe 5 :** Les stades III et IV.

## LES GROUPES THERAPEUTIQUES

### I- GROUPE 1 :

- Sont inclus dans ce groupe tous les patients âgés de **moins de 60 ans** ayant un LH classé en stades I et II sus diaphragmatiques sans aucun facteur de risque :

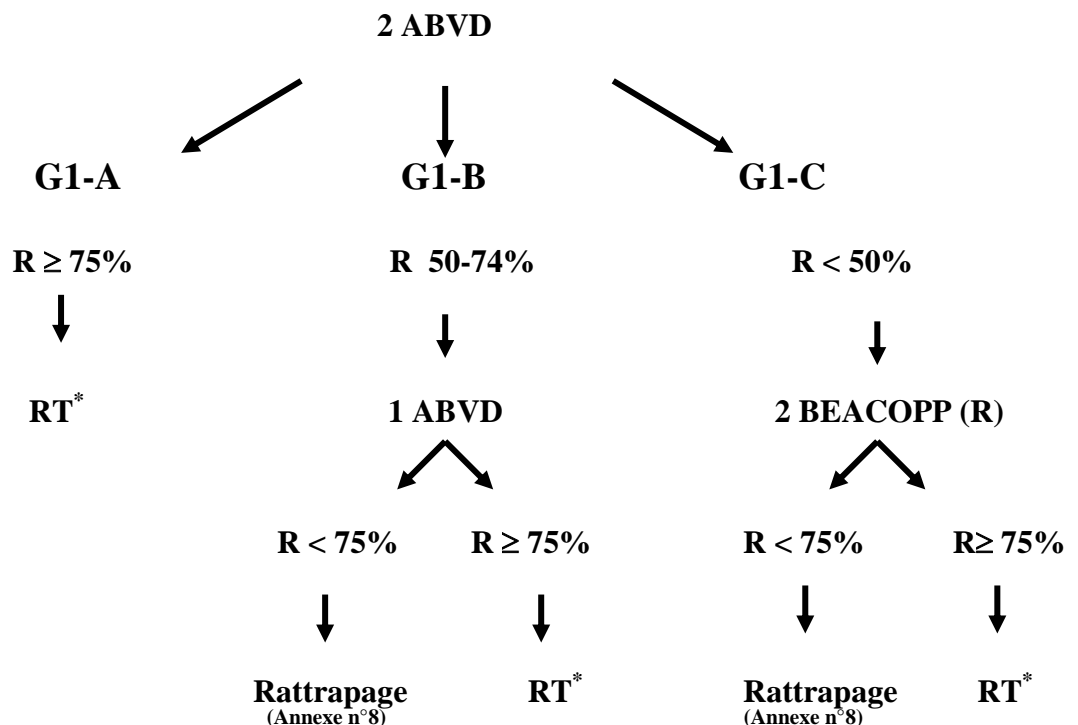
**Groupe favorable :**

Les stades I, II sus diaphragmatiques avec tous les critères suivants:

- Age < 50 ans
- ≤ 3 sites ganglionnaires(annexe 4)
- VS < 50 (si A) ou VS < 30 (si B)
- Rapport médiastino-thoracique (IMT) < 0.35(annexe 5)
- Absence de grosse masse tumorale ≥ 7 cm

- Ces patients sont traités par 2 à 3 cures ABVD + radiothérapie à 30 Gy des sites initialement atteints.
- L'évaluation de la réponse est faite après 2 cures.

### *Schéma thérapeutique du groupe 1*



\* SIA : Sites Initialement Atteints, Doses : 30 Gy si réponse complète, 36 Gy si réponse entre 75% et 99%

## II- GROUPE 2 :

- Sont inclus dans ce groupe tous les patients âgés de **moins de 60 ans** ayant un LH classé en stades I et II avec un ou plusieurs facteurs de risque : **Groupe intermédiaire.**

**Les stades I, II avec 1 ou plusieurs facteurs de risque :**

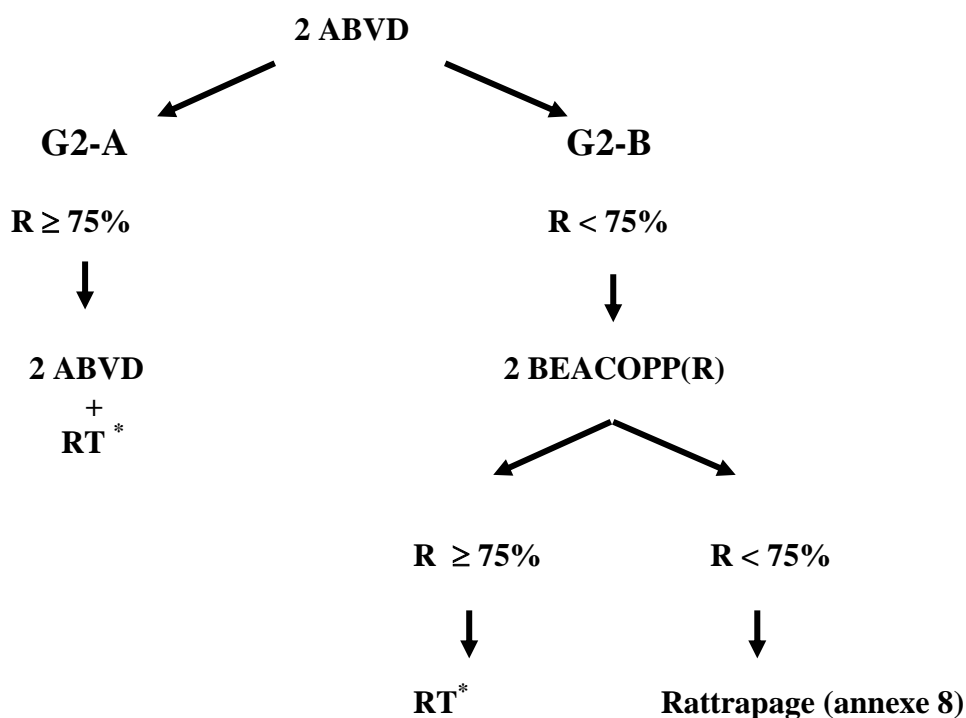
- Age  $\geq 50$  ans
- Sites ganglionnaires  $> 3$  sites (annexe 4)
- VS  $\geq 50$  (si A) ou VS  $\geq 30$  (si B)
- Tous les stades I et II sous diaphragmatiques.
- Masse tumorale (autre que le médiastin)  $\geq 7$ cm

Sont exclus de ce groupe les stades II avec gros médiastin (IMT  $\geq 0.35$ ) (annexe 5)

Ces patients sont traités par 4 cures ABVD + radiothérapie à 30 Gy sur les sites initialement atteints.

- L'évaluation de la réponse est faite après 2 et 4 cures.

### Schéma thérapeutique du groupe 2



\* SIA : Sites Initialement Atteints, Doses : 30 Gy si réponse complète, 36 Gy si réponse entre 75% et 99%

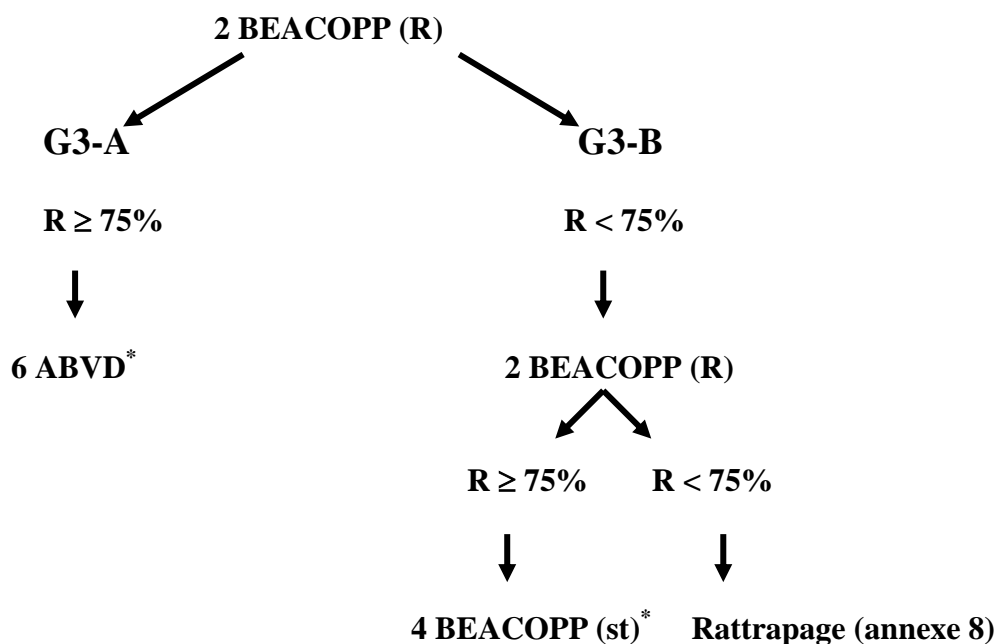
### III- GROUPE 3 :

- Sont inclus dans ce groupe tous les patients âgés de **moins de 60 ans** ayant un LH classé en stade II avec gros médiastin (  $IMT \geq 0.35$  ) et tous les stades III et IV : **Groupe défavorable.**

- Les stades II avec gros médiastin ( $IMT \geq 0.35$ ) (annexe 5)
  - Tous les stades III et IV.

- Ces patients reçoivent une induction intensive à base de 2 cures BEACOPP(R) niveau 4. Une 1<sup>ère</sup> évaluation de la réponse est faite après ces 2 premières cures. Si la réponse est  $\geq 75\%$ , une désescalade de la chimiothérapie sera prévue : 6 ABVD
- Si la réponse est  $< 75\%$ , deux autres BEACOPP(R) sont prévues avec une nouvelle évaluation de la réponse (après 4 cures BEACOPP(R)).
- Les bons répondeurs après 4 cures recevront 4 BEACOPP (St) et les mauvais répondeurs seront des candidats à une intensification thérapeutique avec autogreffe.
- Les **masses résiduelles** en fin de traitement seront discutées au cas par cas : la décision de la biopsie ou de la radiothérapie complémentaire à 36 Gy pour les sites résiduels doit être discutée en staff.

#### Schéma thérapeutique du groupe 3



\* Radiothérapie complémentaire à 36 Gy des sites résiduels

---

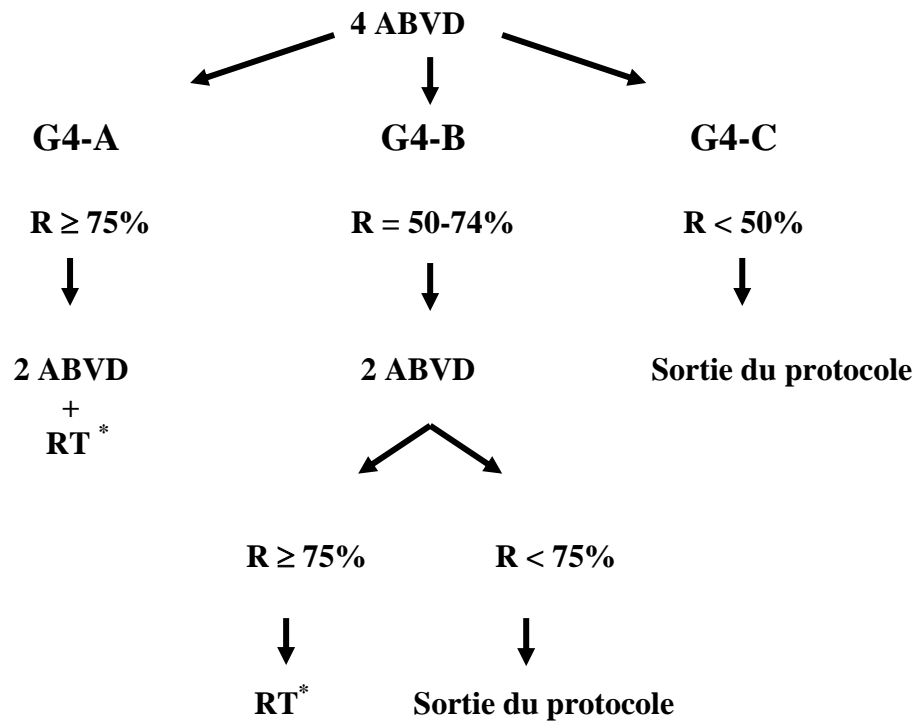
**IV- GROUPE 4 :**

- Sont inclus dans ce groupe tous les patients **âgés entre 60 et 75** ans ayant un LH classé en stades localisés I et II.

**Stades localisés (I, II)**

- Ces patients sont traités par 6 cures ABVD + radiothérapie des sites initialement atteints à 30 Gy.
- L'évaluation de la réponse est faite après 4 cures.

*Schéma thérapeutique du groupe 4*



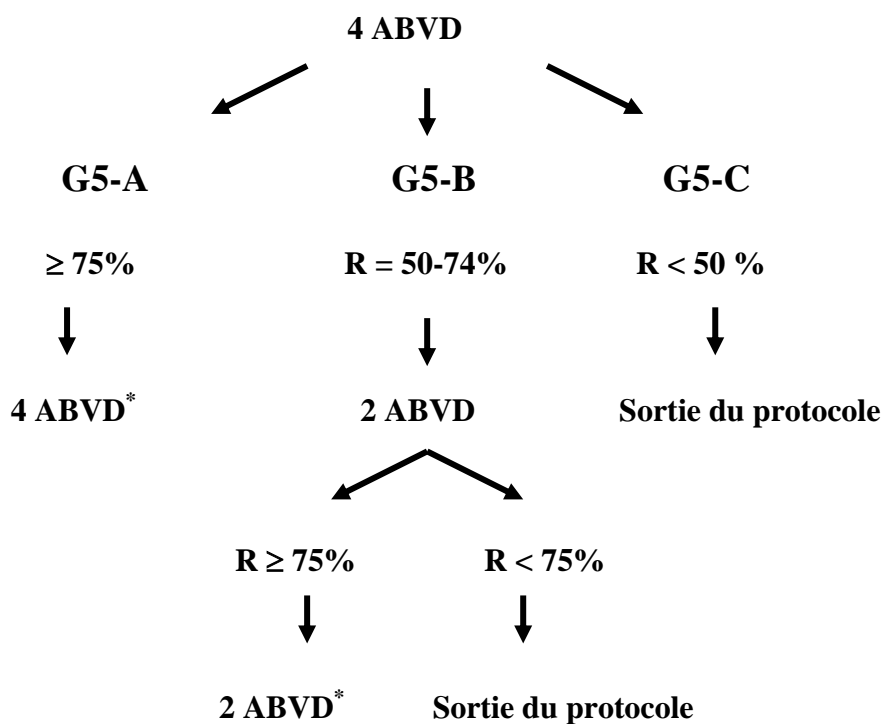
\* SIA : Sites Initialement Atteints, Doses : 30 Gy si réponse complète, 36 Gy si réponse entre 75% et 99%

**V- GROUPE 5 :**

- Sont inclus dans ce groupe tous les patients âgés entre 60 et 75 ans ayant un LH classé en stades étendus III et IV.

<b>Stades étendus (III, IV)</b>
---------------------------------

- Ces patients sont traités par 8 cures ABVD + radiothérapie complémentaire à 40 Gy pour les sites résiduels.
- L'évaluation de la réponse est faite après 4 cures.

**Schéma thérapeutique du groupe 5**

\* Radiothérapie complémentaire des sites résiduels à 36 Gy

-----

## LA CHIMIOThERAPIE

### 1- ABVD : Cycles de 28 jours (Annexes 6,7):

*Tableau N°3: Les doses de l'ABVD*

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Mode de perfusion	Jours
Doxorubicine : Adriblastine®	25	IVL	J1 et J15
Blémomycine : Bléomycine®	10	IVL dans 100 cc de SG à 5%	J1 et J15
Vinblastine, Velbé®	06	IVL	J1 et J15
Dacarbazine : Déticène®	375	Perfusion de 1 heure Dans glucosé à 5%	J1 et J15

#### **.a/ Traitement concomitant:**

Association avec des antiémétiques de type antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine : une injection de 8 mg en IV lente 30 mn avant le début de la chimiothérapie, à répéter en cas de risque émétogène extrême

#### **b/ Adaptation des doses:**

Le traitement ne peut être modifié qu'en présence d'une toxicité médicamenteuse.

Les doses du J1 de 1<sup>er</sup> cycle (C1) ne sont jamais modifiées et ce ci quelque soit le résultat de l'hémogramme.

Pour les cures suivantes une adaptation des doses selon l'hémogramme et la sévérité de la toxicité est prévue ( tableau n°4 )

*Tableau n°4 : Adaptations des doses de l'ABVD :*

GB /mm <sup>3</sup>	> 2500	1000-2500	< 1000
Ou plaquettes/mm <sup>3</sup>	> 80 000	50-80 000	< 50 000
Ou toxicité (grade)	1-3	4	4
Doses (AVD)	100%	50%	0%
Dose Bléomycine	100%	100%	0%
Délai	0	0	Une semaine

**2-Protocole BEACOPP(R) (niveau 4) : cycles repris tous les 21 jours**  
**(annexes 6,7)**

**Tableau N°5: Les doses du BEACOPP(R) Niveau 4**

	<b>Dose (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Voie</b>	<b>Jours</b>
<b>Cyclophosphamide</b>	<b>1250</b>	<b>IV (1 heure)</b>	<b>1</b>
<b>Vincristine</b>	<b>1.4</b>	<b>IV</b>	<b>8</b>
<b>Etoposide</b>	<b>200</b>	<b>IV (2 heures)</b>	<b>1-3</b>
<b>Procarbazine</b>	<b>100</b>	<b>PO</b>	<b>1-7</b>
<b>Prednisone</b>	<b>40</b>	<b>PO</b>	<b>1-14</b>
<b>Adriamycine</b>	<b>35</b>	<b>IV</b>	<b>1</b>
<b>Bléomycine</b>	<b>10</b>	<b>IV</b>	<b>8</b>

**a/ Traitement concomitant:**

- **Uromitexan(Mesna)** : 60 à 100 % de la dose de Cyclophosphamide à répartir en 3 prises : H0, H4, H8
- **Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont systématiques (à 5µg/Kg/j) à partir du J9 de la cure et jusqu'à l'obtention d'un taux de GB  $\geq 1000/mm^3$  pendant 3 jours consécutifs.** Le prochain cycle de chimiothérapie ne débutera qu'après un arrêt des facteurs de croissance de **plus de 48 heures**.

**b/ Adaptation des doses:**

→ La chimiothérapie du 1<sup>er</sup> cycle est délivrée à la dose complète quelque soit le résultat de l'hémogramme.

→ Pour les cycles suivants :

- **Les critères de faisabilité : GB  $\geq 2500/mm^3$  et plaq  $> 80\ 000/mm^3$**
- Si GB  $< 2500/mm^3$  et/ou plaquettes  $< 80\ 000/mm^3$  à la date de la cure :

L'hémogramme doit être refait à J3 J7 J10 et J14

→ Un **incident toxique grave** est défini par : Un taux de **GB < 1 000/mm<sup>3</sup>** et/ou un taux de **PNN < 500/mm<sup>3</sup>** et/ou un **taux de plaquettes < 25 000/mm<sup>3</sup>** pendant **plus de 4 jours** ou **une infection grade 4** ou une autre toxicité grade 4(annexe 9).

→ Une désescalade des doses ( tableau n°6 ) est indiquée si : **Incident toxique grave** et/ou absence de critères de faisabilité hématologique nécessitant un **retard de plus 14 jours** du cycle de la chimiothérapie

**Tableau N°6:Les niveaux de désescalade du BEACOPP(R) :**

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Adriblastine	35	35	35	35
Cyclophosphamide	800	950	1100	1250
Etoposide	125	150	175	200

→ Une désescalade des doses **vers le niveau standard** est indiquée si incident toxique et/ou un retard de chimiothérapie de plus de 14 jours pendant **2 cycles consécutifs**.

**La désescalade des doses est définitive.**

### 3- Le BEACOPP standard :(annexes 6 ,7):

**Tableau N°7:Les doses du BEACOPP standard**

Drogue	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie	Jours
Cyclophosphamide (Endoxan)	650	IV (1 heure)	J1
Etoposide (VP 16)	100	IV (2 heures)	J1 J2 J3
Doxorubicine (Adriblastine)	25	IV	J1
Procarbazine (Natulan)	100	PO	J1 à J7
Prednisone	40	PO	J1 à J 14
Bléomycine	10	IV	J8
Vincristine (Oncovin)	1.4 (max à 2)	IV	J8

**a/ Traitement concomitant:**

- **Mesna** : 60 à 100 % de la dose de Cyclophosphamide à répartir en 3 prises : H0, H4, H8.
- Facteur de croissance : 5µg/kg/j à partir du J9 non obligatoire: selon l'avis du médecin traitant.

**b/ Adaptation des doses:**

→ Critères de faisabilité : GB  $\geq$  2500/mm<sup>3</sup> et plaquettes > 80 000/mm<sup>3</sup>

→ Si GB < 2500/mm<sup>3</sup> et/ou plaquettes < 80 000/mm<sup>3</sup> à la date de la cure : L'hémogramme doit être refait à J3 J7 J10 et J14( jusqu'à recouvrement hématologique)

→ Si GB < 2500/mm<sup>3</sup> et/ou plaquettes < 80 000/mm<sup>3</sup> pendant un délai de plus de 14 jours, une **réduction de 25%** des doses de cyclophosphamide, d'étoposide, de procarbazine et de Doxorubicine est indiquée au cours des cycles suivants.

→ Si malgré cette réduction des doses, le patient développe un incident toxique grave au cours de cette cure, la cure suivante doit être retardée d'une semaine.

→ Si absence de recouvrement hématologique (GB < 2500/mm<sup>3</sup> et/ou plaquettes < 80 000) après un délai de 7 jours, une réduction de 50% des doses de Cyclophosphamide, d'Etoposide, de Procarbazine et de Doxorubicine est indiquée au cours des cycles suivants.

→ Si malgré cette réduction, le patient développe un incident toxique grave, la chimiothérapie doit être arrêtée (**sortie du protocole**).

#### 4/Substitution ou arrêt des drogues:

##### a- Pour les 3 protocoles :

→ En cas d'insuffisance cardiaque gauche grade 3, la Doxorubicine (Adriblastine) doit être impérativement arrêtée et le patient sera traité hors protocole (**sortie du protocole**)

→ En cas d'hypersensibilité à la Bléomycine (pneumopathie interstitielle grade 3), cette dernière doit être arrêtée sans remplacement.

→ En cas de neuropathie périphérique aux produits de la chimiothérapie:

1- **Evaluer la toxicité** : Il existe plusieurs échelles (OMS, NCI, ...) la plus adaptée est celle du NCI

**Tableau n° 8 : La toxicité neurologique selon l'échelle du NCI**

Toxicité	0	1	2	3	4
<i>Sensitive</i>					
• <i>Paresthésies</i>	Aucune	Discrètes	Modérées	Sévères	Sévères
• <i>Trb sensitifs objectifs</i>	0	0	Modérées	Sévères	Sévères
• <i>Retentissement fonctionnel</i>	0	0	0	+	+
<i>Motrice :</i>					
• <i>Trb moteurs</i>	Aucun	subjectifs	Discrètes	Objectifs	Paralysie
• <i>Gène fonctionnel</i>	0	0	0	+	+
• <i>Aréflexie</i>	0	+	+	+	+

**2- Si Toxicité grade 1** : réduire la dose du médicament neurotoxique de 50%

- **Si toxicité grade ≥ 2** : arrêt du médicament, Vincristine à remplacer par du Velbé à 6mg/m<sup>2</sup> puis réévaluer

##### 3- Traitement symptomatique :

→ Tégretol 100mg : 200mg x 2/j si douleurs fulgurantes

→ Rivotril 3 gouttes x3/j ( si crampes)

→ Laroxyll 4% (1 mg/goutte) 25 à 100 gouttes

→ Si douleurs, l'antalgique préconisé : Efféalgan codéiné 1cpx4/j

**b- Pour le BEACOPP :**

\* Si hématurie grave + caillot nécessitant un cathétérisme ou une transfusion (hématurie grade 3), le Cyclophosphamide (Endoxan) doit être arrêté et le patient sera traité hors protocole (**sortie du protocole**).

\* En cas d'allergie à la Procarbazine, cette dernière sera remplacée par la Chlorambucine à la dose de 6mg/m<sup>2</sup>/j (max = 10mg/j).

Si pas d'amélioration → Arrêt sans remplacement

## LA RADIOTHERAPIE

### RECOMMANDATIONS :

Il est indispensable que le patient soit vu par l'oncologue radiothérapeute avant de démarrer la chimiothérapie afin d'évaluer le volume tumoral initial et de planifier la radiothérapie (**repérage et simulation des champs, confection des caches...**).

La radiothérapie débute dans les **trois à quatre semaines** suivants la fin de la dernière cure de chimiothérapie.

L'irradiation est faite aux rayons Gamma du cobalt 60 ou aux rayons X de l'accélérateur linéaire. Les électrons sont aussi utilisés au besoin.

La position du patient pendant le traitement est laissée aux choix de l'oncologue radiothérapeute en fonction de ses moyens locaux et des exigences techniques. Toute fois il est nécessaire de traiter le patient avec les deux champs antéropostérieurs et postéro antérieurs à chaque séance de traitement.

### VOLUMES CIBLES :

**1 - L'Irradiation peut intéresser les territoires initialement envahis.** Par conséquent les territoires adjacents ne doivent pas être irradiés en prophylaxie. Chaque territoire ganglionnaire principal est considéré séparément (schémas).

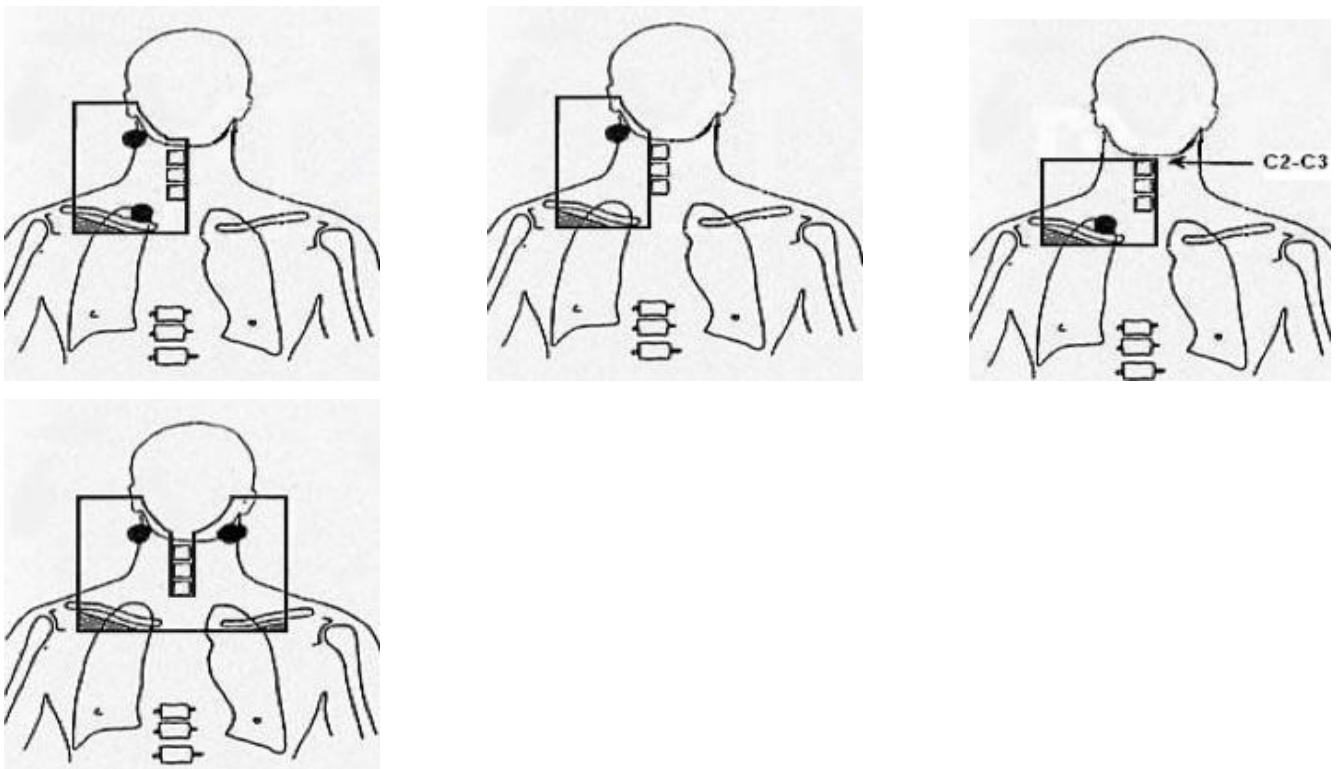
- **Territoire cervical :**

L'atteinte cervicale unilatérale implique l'irradiation du territoire cervical homolatéral. L'atteinte cervicale bilatérale implique l'irradiation des aires cervicales bilatérales.

L'atteinte sus claviculaire et cervicale implique l'irradiation de la totalité du territoire cervical. Si l'atteinte sus-claviculaire est isolée, on peut abaisser la limite supérieure à C2-C3 (os hyoïde) pour épargner les parotides.

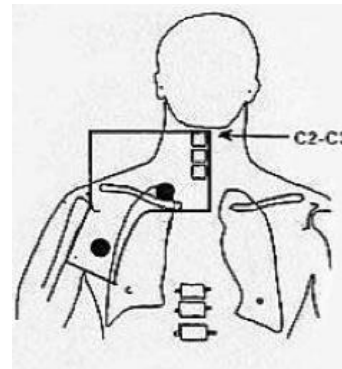
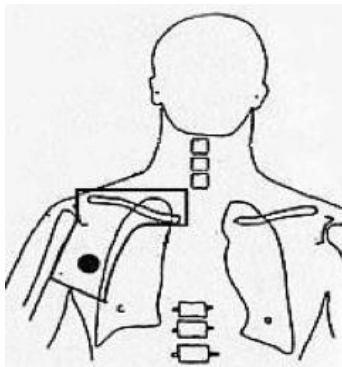
**Limite supérieure** = Ligne passant 1 à 2 cm au dessus de l'extrémité inférieure de l'apophyse mastoïde, par le milieu de la branche montante de la mandibule et passant par le milieu de la pointe du menton.

- 
- **Limite inférieure** = Ligne passant sous l'articulation acromio-claviculaire et à 1-2 cm sous la clavicule en externe
  - **Limite latérale** = ligne passant au niveau des 2/3 externe de la clavicule
  - **Limite médiale**
    - Si le creux sus-claviculaire n'était pas initialement atteint et que les gg cervicaux atteints n'étaient pas médians, la limite médiale = bord homolatéral du corps vertébral
    - Si le creux sus-claviculaire était initialement atteint ou que les ganglions cervicaux atteints étaient médians, la limite médiale est le bord controlatéral du corps vertébral
    - Si le creux sus-claviculaire était initialement atteint et que les ganglions cervicaux atteints n'étaient pas médians, la limite médiale est le bord controlatéral du corps vertébral mais avec brique médiane protégeant le rachis cervical haut et le larynx, d'emblée ou au moins à partir de 20Gy.



**Schéma 1 : Aires ganglionnaires initialement atteints (IF) à traiter en cas d'atteinte cervicale et / ou sus claviculaire** (schéma d'après MA Mahe Centre René Gauducheau, Nantes)

- **Territoire Axillaire et creux sus claviculaire et/ou sous claviculaire**
  - **Limite supérieure** ligne horizontale passant par C5-C6 et l'articulation acromio-claviculaire. S'il existe une atteinte sus-claviculaire, cette limite doit être remontée en C2-C3.
  - **Limite inférieure** = ligne horizontale passant à hauteur de la pointe de l'omoplate (arc moyen de la 6<sup>ème</sup> côte)
  - **Limite latérale** = ligne passant par l'articulation acromio-claviculaire et qui longe le bord interne de l'Humérus.
  - **Limite médiale** = 1cm de poumon en DD du rebord costal jusqu'au bord homolat du corps vertébrale (ou bord controlat du corps vertébrale mais avec brique médiane protégeant le rachis cervical haut et le larynx, si atteinte sus-clav).



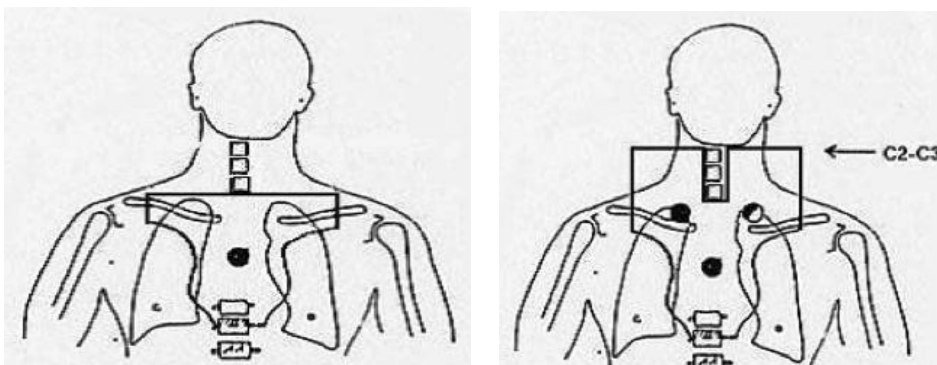
**Schéma 2 : Aires ganglionnaires initialement atteints (IF) à traiter en cas d'atteinte axillaire et / ou sus claviculaire**

---

- **Territoire médiastinal :**

L'atteinte médiastinale est celle notée au début de la radiothérapie en tenant compte de la réduction obtenue par la chimiothérapie : En longueur l'atteinte médiastinale est considérée en se référant à celle avant le début de la chimiothérapie alors qu'en largeur, le volume cible doit prendre en considération la réduction obtenue par chimiothérapie afin d'épargner le tissu pulmonaire quand c'est possible (en dehors d'un envahissement pariétal). Dans le cas de l'atteinte médiastinale, les hiles pulmonaires sont à inclure entièrement. Quand le hile pulmonaire est atteint même isolément, tout le médiastin doit être inclus. La limite supérieure se situe au bord supérieur des premières côtes, limites latérales en tenant compte de l'atteinte effective précisée par la masse ganglionnaire ou les structures normales (il est autorisé d'étendre latéralement à la partie supérieure pour inclure les creux sus claviculaires). La limite inférieure doit être choisie à 4 cm en dessous de la limite visible de la tumeur avant la chimiothérapie ou au niveau de l'interligne D10-D11.

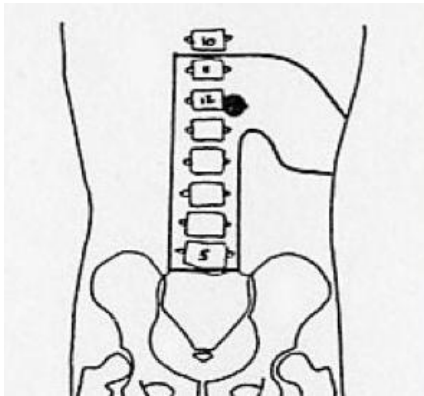
En cas d'atteinte sus claviculaire la limite supérieure doit être élargie pour inclure les cervicaux jusqu'à C2-C3 avec un cache médian



**Schéma 3 : Aires ganglionnaires initialement atteintes (IF) à traiter en cas d'atteinte médiastinale et / ou sus claviculaire**

- **Territoire ganglionnaire lombo-splénique :**

L'irradiation inclut les chaînes ganglionnaires lombo-aortiques ainsi que la rate avec son pédicule. La limite supérieure doit être choisie à 4 cm au dessus de la limite visible de la tumeur avant chimiothérapie ou au niveau de l'interligne D10-D11 en respectant les contraintes de jonction avec un éventuel champs sus diaphragmatique (Cache moelle). La limite inférieure est fixée à l'interligne des disques L4-L5.



**Schéma 4 : Aires ganglionnaires initialement atteints (IF) à traiter en cas d'atteinte des ganglions lombo-aortiques hauts, du hile splénique et / ou de la rate**

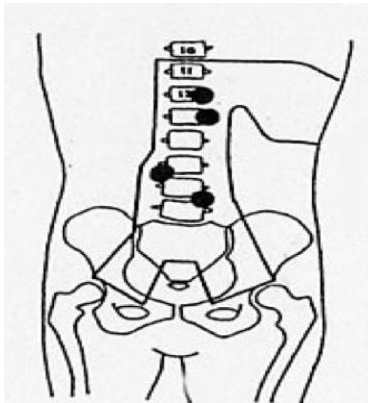
- **Territoire des chaînes iliaques primitives et externes :**

La limite supérieure est l'interligne L4-L5. La limite externe est une ligne allant de l'extrémité externe de l'apophyse transverse de L5 au bord externe du toit de la cotyle. La limite inférieure dans les régions iliaques rétro-crurales est une ligne oblique joignant le toit de la cotyle d'un point situé à 1 cm en dedans de la partie externe de ce dernier à la limite interne du trou obturateur sous la branche iliopubienne. La limite interne tient compte essentiellement de la limite des ganglions iliaques en assurant au mieux une protection de la vessie et du rectum.

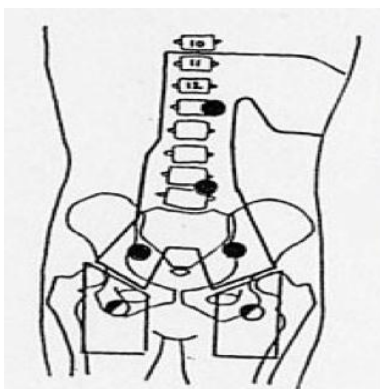
---

- **Territoire des chaînes inguinales :**

La limite supérieure doit être à 0,5 cm à la peau de la limite inférieure du faisceau iliaque. Les limites externe et inférieure doivent être assez larges pour couvrir les inguinaux externes et vers le bas irradier jusqu'à la pointe du triangle de Scarpa (à peu près jonction tiers supérieur, tiers moyen de la cuisse). L'irradiation inguinale se fait par un champ antérieur direct en DSP (distance source peau)



**Schéma 5 : Aires ganglionnaires initialement atteints (IF) à traiter en cas d'atteinte des ganglions lombo-aortiques basse ( au dessous de L2) et/ou iliaque pelvienne**



**Schéma 6 : Aires ganglionnaires initialement atteints (IF) à traiter en cas d'atteinte des ganglions lombo-aortiques et iliaque pelvienne et inguinales**

- **Territoire de l'anneau de Waldeyer :**

L'irradiation intéresse le cavum in toto, les loges amygdaliennes, la base de la langue ainsi que les ganglions cervicaux. Le malade est en décubitus dorsal, on utilise deux faisceaux latéraux opposés également pondérés.

## **2 - L'Irradiation peut intéresser le site ganglionnaire résiduel**

Dans ce cas le volume cible comprend le volume ganglionnaire résiduel objectivé par l'examen et/ou l'imagerie et une marge de sécurité autour du volume macroscopique tenant compte du mouvement de l'organe et des paramètres de l'irradiation : en général une marge de 1 à 3 cm isocentrique autour du ganglion résiduel (PTV)

## **DOSE D'IRRADIATION :**

La dose d'irradiation est de 30 Gy en cas de Rémission complète après chimiothérapie. Elle est de 36 Gy en cas de rémission partielle après chimiothérapie (après la dose de 30 Gy un complément de dose « surimpression » de 6 Gy est réalisée dans le site du ganglion résiduel (à réponse partielle).

La dose délivrée au médiastin inférieur ne dépasse pas 30 Gy sauf en cas de masse résiduelle du médiastin inférieur (La dose dans ce cas est de 36 Gy).

Fractionnement : Dose par séance : 1,8 à 2 Gy par séance, une séance par jour, 5 séances par semaine avec une dose hebdomadaire de 9 à 10 Gy.

**PROPOSITION DE CONTRAINTES DE DOSE AUX OAR ( Organes A Risque )**

- Moelle épinière : Dose max < 45Gy en fractionnement classique
  - Parotides : Dose moyenne  $\leq 30$ Gy en considérant un  $V26 \leq 50\%$
  - Thyroïde : Dose max sur la Thyroïde en entier < 40 Gy
  - Poumons : la V20 ne doit pas dépasser 35% et la V30 doit rester inférieur ou égal à 20%
  - Cœur : Dose maximale sur le coeur en entier inférieure à 35Gy et limitation au max du volume de cœur recevant 40Gy (= V40 le plus faible possible)
  - Rein : Dose max de 20Gy dans un volume cumulé équivalent à un rein entier sur des reins fonctionnellement normaux.
  - Ovaires : Dose < 5Gy et si besoin transposition préalable à l'irradiation
- **PRECAUTIONS :**
- Soins dentaires et gouttières fluorés en cas d'irradiation des ganglions cervicaux supérieurs et/ou de l'anneau de Waldeyer.
  - Transposition ovarienne avec pose de clip radio-opaques au niveau des ovaires en cas d'irradiation iliaque.
  - Caches testicules au besoin en cas d'irradiation inguinale

## EVALUATION DE LA REPONSE

### **I- Le bilan d'évaluation :**

\* *Selon le groupe thérapeutique* : L'évaluation précoce est faite après 2 cures (G1, G2 et G3) ou 4 cures (G4 et G5)

Les évaluations ultérieures seront décidées selon le type de la réponse précoce (voir groupes thérapeutiques).

\* L'évaluation de la réponse doit concerner **tous les sites initialement atteints**. Elle impliquera au minimum :

- Un Interrogatoire et un examen clinique
- Un Bilan biologique : NFS-VS-EPP-LDH-bilan hépatique (si atteinte hépatique)
- Un Bilan radiologique selon l'atteinte initiale :
  - Radiographie du thorax
  - Scanner (cervico) thoraco-abdomino-pelvien : Mesure en centimètre des masses tumorales et appréciation de la réponse par rapport au dernier scanner (on calculera obligatoirement le pourcentage de réduction de la somme des produits des diamètres (SPD) des cibles tumorales ou ganglionnaires sélectionnées sur le scanner initial).
  - BOM est indiquée pour confirmer une rémission complète (si BM envahie initialement ou lors de l'apparition d'anomalies à l'hémogramme).

### **II- Evaluation de la réponse selon les critères de Cheson** : (9) (tableau n°9)

#### **1- La réponse complète est définie par :**

- La Disparition complète de toutes les anomalies cliniques, biologiques et radiologiques en rapport avec la maladie.
- Toutes les ADP doivent régresser à une taille normale ( $\leq 1.5$  cm dans leur grand diamètre pour les ADP de plus de 1.5 cm avant traitement). Les ADP mesurant initialement 1.1cm à 1.5 cm doivent avoir une dimension de  $\leq 1$  cm ou régresser de plus de 75% dans la SPD après traitement. Si SPM initiale, on parlera de RC si disparition clinique et radiologique de la SPM avec une rate de structure homogène.

**2- On parlera de réponse complète incertaine ou non confirmée (RCu) si** masse résiduelle > 1.5 cm qui a régressé de plus de 75%.

**3- On parlera de réponse partielle (RP) si :**

- Régression  $\geq 50\%$  de la SPD des 6 masses ganglionnaires cibles.
- Pas d'augmentation de la taille des autres ADP.
- Régression de plus de 50% de la SPD des nodules hépatiques et spléniques.

**4- On parlera d'une réponse stable s'il** existe une réponse au moins partielle sans aucun signe de progression.

**5- La progression** est définie par une augmentation  $\geq 50\%$  de la SPD de n'importe quelle masse ganglionnaire chez les répondeurs partiels et/ou l'apparition de nouvelle lésion pendant ou à la fin du traitement.

**6- On parlera d'une rechute si :**

- Apparition de nouvelle lésion ou une augmentation de plus de 50% de la taille d'un site initialement atteint.
- Augmentation  $\geq 50\%$  dans le plus grand diamètre de n'importe quel ganglion initialement atteint mesurant plus qu'un centimètre dans son axe le plus court ou dans la SPD de plus qu'un ganglion.

**Tableau n°9: Les critères de réponse (Cheson) (9)**

	<i>Examen physique</i>	<i>Masses ganglionnaires</i>	<i>BOM</i>
<b>RC</b>	Normal	Normal	Normale
<b>RCu</b>	Normal Normal	Normal > 75%	Indéterminée Normale ou indéterminée
<b>RP</b>	Normal Normal ↓ SPM -HPM	Normal ≥ 50% ≥ 50%	Positive Indéterminée Indéterminée
<b>Rechute / Progression</b>	↑ HPSM Nouvelles lésions	↑ ou nouvelles lésions	Réapparition

## SURVEILLANCE ET BILAN POST THERAPEUTIQUE

Le suivi minimal suivant doit être effectué chez tous les patients atteints de maladie de Hodgkin après la fin du traitement

- 1- Visites tous les 3 mois pendant 2 ans\* puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans.
- 2- A chaque visite devront être examinés : Les aires ganglionnaires, l'abdomen, la thyroïde et la peau. Une NFS, VS + phosphatases alcalines devront être effectuées, ainsi qu'une radio thoracique (en cas d'atteinte médiastinale).
- 3- Les examens à faire une fois tous les 6 mois :
  - TSH (seulement si irradiation cervicale)
- 4- Les examens à faire une fois par an :
  - Mammographie (à partir de 3 ans de la date du diagnostic de la maladie de Hodgkin et /ou à partir de l'âge de 40 ans).
  - Frottis cervical (optionnel).
  - TDM thoraco-abdominale (optionnel)
- 5- Les examens à faire tous les 2 ans :
  - Echographie cardiaque.

\* : Pour les malades irradiés, des consultations alternées entre chimiothérapeutes et radiothérapeutes doivent être organisés afin d'éviter les consultations doubles et les déplacements rapprochés pour les patients.

---

## BILAN POST THERAPEUTIQUE

*Tableau N° 10: Dates des examens de surveillance après la fin du traitement*

<i>Surveillance</i>	<i>Examen clinique</i>	<i>Bilan Biologique</i>	<i>Radio. de Thorax*</i>	<i>Scanner†</i>	<i>Toxicité precoce ou Tardive</i>
<i>3 mois</i>	+	+	+	+	
<i>6 mois</i>	+	+	+		TSH
<i>9 mois</i>	+	+	+	+	
<i>12 mois</i>	+	+	+		TSH
<i>15 mois</i>	+	+	+	+	
<i>18 mois</i>	+	+	+		TSH
<i>21 mois</i>	+	+	+	+	
<i>24 mois</i>	+	+	+		Echo. Cœur, TSH
<i>30 mois</i>	+	+	+		
<i>36 mois</i>	+	+	+		TSH, mammographie
<i>42 mois</i>	+	+	+		
<i>48 mois</i>	+	+	+		Echo. Cœur, TSH, mammographie
<i>54 mois</i>	+	+	+		
<i>60 mois</i>	+	+	+		TSH, mammographie
<i>1 fois par an</i>	+	+	+		

\* Si atteinte médiastinale initiale

† Si masses résiduelles en fin de traitement

## **Annexe 1 :**

### **Classification OMS des hémopathies malignes**

#### **Classical Hodgkin's Lymphoma :**

- Nodular Sclerosis Hodgkin's Lymphoma  
(Grade 1: Few Reed-Sternberg cells, grade 2: many Reed-sternberg cells)
- Lymphocyte-rich classical Hodgkin's Lymphoma
- Mixed cellularity Hodgkin's Lymphoma
- Lymphocyte depletion Hodgkin's Lymphoma

#### **Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin's Lymphoma**

**Seules les maladies de Hodgkin classiques sont à traiter selon ces recommandations**

Les formes de type « nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's Lymphoma » ou « lymphome de Poppema » ou « paraganulome de Poppema et Lennert » ne sont pas à traiter selon ces recommandations.

**Annexe 2**  
**Classification ANN Arbor**

- \* Stade I : Atteinte d'un seul groupe lymphatique
- \* Stade II : Atteinte de deux ou plusieurs groupes lymphatiques du même côté du diaphragme.
- \* Stade III : Atteinte de plusieurs groupes lymphatiques de part et d'autre du diaphragme.
- \* Stade IV : Atteinte extra ganglionnaire en dehors d'une atteinte viscérale par contiguïté

A : Absence de signes généraux.

B : Présence d'un seul signe d'évolutivité clinique

a : Absence de signes biologiques

b : Au moins deux signes d'évolutivité biologique

**CLASSIFICATION DE COTSWOLDS (d'après Lister et Coll)**

Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire
Stade II	Atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les ganglions hilaires sont comptés des 2 côtés) Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice II <sub>n</sub> .
Stade III	Atteinte ganglionnaire des 2 côtés du diaphragme
III 1	Avec ou sans atteinte des ganglions du hile splénique, coeliaque ou portal.
III 2	Avec atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques
Stade IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères, distincte d'une localisation viscérale
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs ou amaigrissement
X	Tumeur volumineuse : 1- Elargissement médiastinal supérieur à un tiers du diamètre thoracique 2- Masse ganglionnaire supérieure à 10 cm
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint.

### **Annexe 3**

#### **Echelle d'activité de l'ECOG (mesure de performance status : PS)**

0 : Activité normale, asymptomatique

1 : Symptomatique, Capable de réaliser des petits travaux

2 : Incapable de travailler, capable de s'occuper de lui-même, debout plus de 50% du temps.

3 : Confiné au lit ou dans un fauteuil plus de 50% du temps.

4 : Confiné au lit, incapable de s'occuper de lui-même.

## Annexe 4

### Définition Des Aires Ganglionnaires

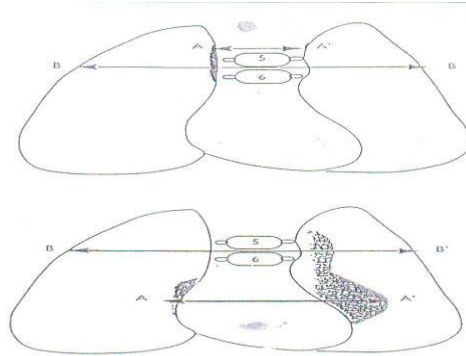
Sont considérées comme des aires ganglionnaires différentes :

- 1- L'aire cervicale droite
- 2- L'aire cervicale gauche
- 3- L'aire sus claviculaire droite
- 4- L'aire sus claviculaire gauche
- 5- L'aire axillaire droite
- 6- L'aire axillaire gauche
- 7- L'aire inguinale droite
- 8- L'aire inguinale gauche
- 9- Le médiastin
- 10- Le hile droit
- 11- Le hile gauche
- 12- L'aire mammaire int- paravertébrale
- 13- L'aire lombo- aortique
- 14- Le hile hépatique
- 15- Le hile splénique
- 16- Les adénopathies coeliaques
- 17- Les adénopathies mésentériques
- 18- Les adénopathies iliaques droites
- 19- Les adénopathies iliaques gauches

## Annexe 5

### Mesure de l'index médiastino-thoracique

Mesure en cm sur la radiographie du thorax (debout en inspiration) de la plus grande largeur du médiastin ( A-A' ) et mesure de la largeur du thorax au niveau de l'espace intervertébral D5/D6 ( BB' ).



IMT :  $A-A' / B-B'$  (valeur normale  $< 0.35$ ).

## Annexe 6 : Le calcul de la surface corporelle

$$\sqrt{\frac{\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (Kg)}}{3600}}$$

---

**Annexe 7: Voies d'administration des antinéoplasiques**

Adriamycine G5%	ADRIBTLASTINE ©  DOXORUBICINE	IVL en au moins 60mn ds50ml de
Bléomycine	BLEOMYCINE©	10mg/m2/injection IVL sur 1 h
Cyclophosphamide	ENDOXAN ©	IVL en 1 h dans 50 ml de G5%
Etoposide	VEPESIDE©	IVL sur 1h ds 500ml de sérum physiologique
Procarbazine	NATULAN©	100mg/m2/jour PO. 1 gélule = 50 mg Equilibrer la dose sur 7 jours NB : En cas d'allergie au Natulan : Essayer de faire passer la cure suivante sous Polaramine.
Vinblastine	VELBE©	6mg/m2/injection IVD, dans 10 ml de sérum physiologique
Vincristine	ONCOVIN®	1.5mg/m2/j sans dépasser 2mg VINCRISTINE IVD

## Annexe 8

### Schémas des protocoles de rattrapage proposés

#### IGEV (Ifosfamide-Gemcitabine-Vinorelbine)

#### Les cures sont administrées tous les 21 jours

- **Ifosfamide (Holoxan®)** : 2g/m<sup>2</sup>/j à passer sur 2 heures de J1 à J4.

+ **Uromitexan (Mesna®)** : 2.6g/m<sup>2</sup>/j à répartir à H0, H3, H6, H9 et H12 de l'Holoxan de J1 à J4

Une hyperhydratation par du sérum physiologique à 2l/m<sup>2</sup>/j doit être assurée durant les 4 jours du traitement par Holoxan.

- **Gemcitabine (Gemzar®)** : 800mg/m<sup>2</sup>/j à J1 et J4 dans 200cc de sérum physiologique en perfusion de 30 minutes

- **Vinorelbine (Navelbine®)** : 20mg/m<sup>2</sup>/j à J1 dans 200cc de sérum physiologique en perfusion de 30 minutes

- **Prednisolone (Solumédrol®)** : 100mg/j de J1 à J4

- **G-CSF** : 5µg/kg/j de J7 à J12 et de J7 jusqu'à la fin des cytophèreses pour le cycle destiné à la mobilisation des cellules souches périphériques.

L'évaluation de la réponse est faite après la 2<sup>ème</sup> cure d'IGEV : en cas de réponse au moins partielle, on complètera par 2 autres cures IGEV

En cas d'échec après 2 cures d'IGEV, il faut tenter une 2<sup>ème</sup> ligne de rattrapage. Le choix de la 2<sup>ème</sup> ligne de rattrapage sera fonction du traitement initial :

a- Si c'est l'ABVD, l'ICE est proposé car il permettra d'introduire le Carboplatine et le VP 16 jusque là non utilisés.

b- Si c'est le BEACOPP, le GEM-P est proposé car il permettra d'introduire le Cisplatine, seule drogue jusque là non utilisée.

### **ICE (Ifosfamide-Carboplatine-Etoposide)**

#### **Les cures sont administrées tous les 15 jours**

- **Ifosfamide (HoloXan®)** : 5g/m<sup>2</sup>/j à passer en perfusion continue sur 24 heures à J2.
  - + **Uromitexan (Mesna®)** : 8g/m<sup>2</sup>/j à passer en perfusion continue sur 24 heures à J2.
- Une hyperhydratation par du sérum physiologique à 3l/m<sup>2</sup>/j doit être assurée durant le traitement par HoloXan.
- **Carboplatin (Carboplatin®)** : Aire sous la courbe (AUC) cible 5 mg/ml x min (max800mg) à j2. (cf annexe4).
  - **Etoposide** : 100mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 1 heure de J1 à J3.
  - **G-CSF** : 5µg/kg/j de J5 à J12.

En cas de neutropénie ou de thrombopénie, la cure doit être reportée jusqu'à ce que les PNN soient > 1 000/mm<sup>3</sup> et les plaquettes > 50 000/mm<sup>3</sup>.

L'évaluation de la réponse est faite après 15 jours à 1 mois de la fin de la 2<sup>ème</sup> cure d'ICE. Le malade recevra au total 3 cures d'ICE s'il est chimiosensible à 2 cures.

## **GEM-P (Gemzar-Cisplatine-Solumédrol)**

**Les cures sont administrées tous les 28 jours**

- **Gemcitabine (Gemzar®)** : 1g/m<sup>2</sup>/j à J1, J8 et J15 dans 200cc de sérum physiologique en perfusion de 30 minutes.
- **Cisplatine (Cisplatyl®)** : 100mg/m<sup>2</sup> à J15 dans 200cc de sérum physiologique en perfusion de 4 heures à démarrer 4 heures après fin du Gemzar®
- **Prednisolone (Solumédrol®)** : 500mgx2/j de J1 à J5.

Une hyperhydratation par du sérum physiologique à 3l/m<sup>2</sup>/j doit être assurée et associée à une hyperdiurèse par Lasilix.

Une réduction de 25% de la dose de Gemcitabine doit se faire si  $500/\text{mm}^3 \leq \text{PNN} < 1\ 000/\text{mm}^3$  et/ou  $50\ 000/\text{mm}^3 \leq \text{plaquettes} < 75\ 000/\text{mm}^3$ .

La chimiothérapie doit être reportée (Gemzar® et Cisplatyl®) si  $\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$  et/ou  $\text{plaquettes} < 50\ 000/\text{mm}^3$

L'évaluation de la réponse se fait au décours de la 2<sup>ème</sup> cure. Le malade reçoit au total 3 cures de GEM-P avant de procéder à une autogreffe de CSP s'il est chimio-sensible à 2 cures.

### **Recueil de cellules souches périphériques :**

Le recueil de cellules souches périphériques se fait à partir de J12 de la 2<sup>ème</sup> IGEV :

- 1- NFS tous les jours + numération des cellules CD34+ dès que le taux de GB  $> 1000/\text{mm}^3$
- 2- Debut des cytophèreses dès que le nombre de cellules CD34+ circulants soit  $\geq 20/\mu\text{l}$ .
- 3- Arrêt des cytophèreses dès que le nombre de cellules CD34+ collectées soit  $\geq 5.10^6/\text{kg}$  du poids du patient  $\rightarrow$  Quantité minimale de cellules CD34+ =  $2.10^6/\text{kg}$ .

---

**Intensification par BEAM**
**BEAM**

<b>Carmustine (BCNU)</b>	<b>300mg/m<sup>2</sup></b>	<b>à j-7</b>
<b>Etoposide</b>	<b>200 mg/m<sup>2</sup>/j</b>	<b>à j-6, j-5; j-4, j-3</b>
<b>Cytarabine</b>	<b>100mg/m<sup>2</sup>x2/j</b>	<b>à j-6, j-5; j-4, j-3</b>
<b>Melphalan</b>	<b>140mg/m<sup>2</sup></b>	<b>à J-2</b>

**Mode de passage des antinéoplasiques :**

**Carmustine (BCNU) :** 300mg/m<sup>2</sup>/injection au J(-7)

: à passer en IVL sur 2 heures dilué dans 500 ml de G5%

**Etoposide** : 200mg/m<sup>2</sup> /j aux J(-6), J(-5), J(-4) et J(-3)

Bains de bouche répétés +++

**Cytarabine** : 100mg/m<sup>2</sup>/injection x2/j aux J(-6), J(-5), J(-4) et J(-3)

: Deux doses à passer en 1 heure dans 50 ml de G5% à 12h

D'intervalle à passer en 1h.

**Melphalan** : 140mg/m<sup>2</sup>/injection au J(-2)

: à passer en IVL sur 1 heure dans 100ml de G5%

**Réinjection des CSH à J0**

**NB : Quantité minimale de cellules CD34+ : 2.10<sup>6</sup>/k**

**Annexe 9 :La Toxicité selon l'OMS**

CODE	0	1	2	3	4	5
DI-Constipation CES-Naus & Vomiss TIF-Diarrhées		< 3j Nausée 1 à 5 selles	3j < 4 vomis/j + déshydr	Subocclusion Vomis incontr<1j Hémorragies	Occlusion Vomis incontr>1j Réanimation	
Alopecie	N	Minime	Etendue	Complète Réversible	Perte de ts les poils	
Allergie	O	Erythème	Urticaire	Epidermolyse Maladie sérique Bronchospasme	Choc anaphyl Bronchospasme Avec réanimation	D
SNC Post PL	R	Agitation Somnolence Céphalées	Aliment perm Céphamées + lit	TTT nécessaire Vomissement	TS, Coma, Accès Maniaque Arrêt PL	E
Neurologique Périphérique	M	ROT diminués Paresthésie	ROT absents Paresthésies Sévères constipation	ROT abolis.Déf Douleurs Subocclusion	Paralyse Troubles végétatifs Occlusion	C
Peau Muqueuses Bouche Mucite	A	Erythèmes Muqueuse sèche Irritation Erythème	Vésicules Ulcération mini Erythèmes Peut absorber Alim solides	Ulcérations Dysphagies Ne peut absorber Que aliments Liquides	Nécrose Mucite diffuse Ne peut s'alimenter	E
Foie	L	TGP, TGO, PA, BNC ou Bili 1.5 A 2.5 N	TGP, TGO, PA BNC ou Bili 2.6 à 5 N	TGP, TGO, PA, BNC ou Bili 5.1 à 10N Précoma hépaique	TGP, TGO, PA, BNC Ou Bili> 10N Coma régressif	S
Cœur		Anomalie ECG Mineur Poul < 110	Arythmie sinus Pouls > 110 Non traité	ES infranodal Tr. Vascul Péricardite	TV Collapsus Péricardite	
Infection Fièvre		Fièvre isolée Origine inconnue > 38°C	Foyers mineurs 38-40°C	Foyer curable Sepsis > 40°C	Foyer vital Sepsis 40°C + choc	
Diurèse  Rein  Créat		Diminution Transitoire   115-180	Diurétiques   181-354	Diurétiques H D   355-530	Dyalise   531 -800	
Hémato Hb (g/100) GB x 100 PN x 1000 PL x 1000		9.5 à 10.9 3 à 4.5 1.5 à 1.9 75 à 99	8 à 9.4 2 à 2.9 1 à 1.4 50 à 74	6 à 7.9 1 à 1.9 0.5 à 0.9 25 à 49	4 à 5.9 0.5 à 0.9 0.1 à 0.4 < 500 0.2 inf à 25 < 25 000	

## References

1- S. Sasse, V. Diehl, A. Engert

Combined modality treatment for early stage Hodgkin's Lymphoma: The GHSG experience.

Hematologica reports 2006 ; 2 (7) : 19-22.

2- V. Diehl, A. Engert, D. Re

New strategies for the treatment of advanced-stage Hodgkin's Lymphoma.

Hematol oncol clin N Am 21 (2007): 897-914.

3- D. J. Straus

Current directions in the treatment of early stage Hodgkin's Lymphoma.

Hematologica reports 2006; 2 (7): 16-18.

4- D. A. Macdonald, J. M. Connors

New strategies for the treatment of early stages of Hodgkin's Lymphoma.

Hematol oncol clin N Am 21(2007): 871-880.

5-Lena Specht, J. Raemaerks

Do we need an early unfavourable (intermediate) stage of Hodgkin's Lymphoma?

Hematol oncol clin N Am 21(2007): 881-896.

6- Ben Lakhal R, M'seddi S, Laatiri MA, Ladeb S, Frikha H, Daoued J, Ben Salah, Bouaouina

Traitement de la maladie de Hodgkin de l'adulte en Tunisie

La Tunisie Médicale, vol 82, supp n°3 : mars 2004 : 16-19.

7- C. Engel, M. Loeffler, S. Schmitz

Acute hematologic toxicity and practicability of dose intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease.

Annals of oncology 11: 1105-1114, 2000.

8- G. P. Canellos

Management of advanced Hodgkin's Lymphoma

Hematologic reports 2006, 2 (issue 7): 23-26.

9- B. D. Cheson, SJ Horning, B. Coiffier et al

Report of an international workshop to standardize response criteria for non Hodgkin's Lymphomas.

J. Clin Oncol 17: 1244-1253, 1999.

10- Intergroup Study (EORTC protocol 20012) BEACOPP (4 cycles escalated + 4 cycles baseline) versus ABVD in stage III and IV Hodgkin's Lymphoma.

## Groupe 4

Age : 60-75 ans  
Stades localisés (I, II)



4 ABVD



R ≥ 75%

R = 50-74%

R < 50%



2 ABVD + RT\*

2 ABVD

Sortie du protocole



R ≥ 75%

R < 75%



RT\*

Sortie du protocole

\* SIA : Sites Initialement Atteints  
Doses : 30 Gy si réponse complète  
36 Gy si réponse entre 75% et 99%

## Groupe 5

Age : 60-75 ans  
Stades étendus (III, IV)



4 ABVD



≥ 75%

R = 50-74%

R < 50%



4 ABVD

2 ABVD

Sortie du protocole



R ≥ 75%

R < 75%



2 ABVD

Sortie du protocole

\* Radiothérapie complémentaire des sites résiduels à 40 Gy

### ABVD : Cycles de 28 jours

Drogue	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie	Jours
Doxorubicine:Adriblastine®	25	IVL	J1 et J15
Bléomycine	10	IVL dans 100cc de SG 5%	J1 et J15
Vinblastine : Velbé®	06	IVL	J1 et J15
Dacarbazine : Décicène®	375	Perfusion de 1 heure dans du SG 5%	J1 et J15

### BEACOPP (R): BEACOPP renforcé Niv 4 (Cycles de 21 jours)

Drogue	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie	Jours
Cyclophosphamide (Endoxan)	1250	IV (1 heure)	J1
Etoposide (VP 16)	200	IV (2 heures)	J1 J2 J3
Doxorubicine (Adriblastine)	35	IV	J1
Procarbazine (Natulan)	100	PO	J1 à J7
Prednisone	40	PO	J1 à J 14
Bléomycine	10	IV	J8
Vincristine (Oncovin)	1.4 (max à 2)	IV	J8

\* G-CSF = 5µg/kg/j à partir de J9 de la cure

### BEACOPP (st) : BEACOPP Standard (Cycles de 21 jours)

Drogue	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie	Jours
Cyclophosphamide (Endoxan)	650	IV (1 heure)	J1
Etoposide (VP 16)	100	IV (2 heures)	J1 J2 J3
Doxorubicine (Adriblastine)	25	IV	J1
Procarbazine (Natulan)	100	PO	J1 à J7
Prednisone	40	PO	J1 à J 14
Bléomycine	10	IV	J8
Vincristine (Oncovin)	1.4 (max à 2)	IV	J8

### BEACOPP (Niveaux de renforcement)

Drogue	Niv 1	Niv 2	Niv 3
Adriblastine	35	35	35
Endoxan	800	950	1100
VP 16	125	150	175

## Groupe d'Etude du Lymphome Hodgkinien de l'Adulte En Tunisie

# MDH 2008

**PROTOCOLE PROSPECTIF  
NATIONAL NON RANDOMISE DE  
TRAITEMENT DU LYMPHOME  
HODGKINIEN DE L'ADULTE  
EN TUNISIE  
(3<sup>ème</sup> version)**

**Coordinateur principal :**

Raihane Ben Lakhal Oueslati  
Service d'Hématologie Clinique  
Hôpital AZIZA OTHMANA - Tunis  
Tel/Fax : 71 568 228  
e-mail : raihane.benlakhal@gmail.com

## GRUPE 1

### Age < 60 ans Groupe Favorable

Les stades I, II sus diaphragmatiques avec tous les critères suivants :

- Age < 50 ans
- ≤ 3 sites ganglionnaires
- VS < 50 (si A) ou VS < 30 (si B)
- Rapport médiastino-thoracique (IMT) < 0.35
- Absence de grosse masse tumorale ≥ 7 cm



#### 2 ABVD



R ≥ 75%      R 50-74%      R < 50%



RT\*      1 ABVD      2 BEACOPP (R)



R < 75%   R ≥ 75%   R < 75%   R ≥ 75%



Rattrapage   RT\*   Rattrapage   RT\*

## GRUPE 2

### Age < 60 ans Groupe Intermédiaire

Les stades I, II avec 1 ou plusieurs facteurs de risque :

- Age ≥ 50 ans
- Sites ganglionnaires > 3 sites
- VS ≥ 50 (si A) ou VS ≥ 30 (si B)
- Tous les stades I et II sous diaph.
- Masse tumorale ≥ 7 cm

Sont exclus de ce groupe les stades II avec gros médiastin (IMT ≥ 0.35)



#### 2 ABVD



R ≥ 75%      R < 75%



2 ABVD + RT\*      2 BEACOPP(R)



R ≥ 75%      R < 75%



RT\*      Rattrapage

## GRUPE 3

### Age < 60 ans Groupe Défavorable

- Les stades II avec gros médiastin (IMT ≥ 0.35)
- Tous les stades III et IV.



#### 2 BEACOPP (R)



R ≥ 75%      R < 75%



6 ABVD\*      2 BEACOPP (R)



R ≥ 75%      R < 75%



4 BEACOPP (st)\*   Rattrapage

\* SIA : Sites Initialement Atteints.  
Doses : 30 Gy si réponse complète  
36 Gy si réponse entre 75% et 99%

\* SIA : Sites Initialement Atteints.  
Doses : 30 Gy si réponse complète  
36 Gy si réponse entre 75% et 99%

\* Radiothérapie complémentaire à 40 Gy des sites résiduels