

# **G**roupe D'étude De La **M**aladie de **H**odgkin de L'**A**dulte en **T**unisie

## **MDH 2002**

### **PREMIER PROTOCOLE PROSPECTIF NATIONAL NON RANDOMISE (DEUXIEME VERSION)**

Secrétariat Central  
Enregistrement  
Recueil des données

***R. Ben Lakhal***

***Service d'hématologie clinique***

***Hôpital Aziza Othmana -Tunis-***

***Tél : 71 563 971.***

***Fax : 71 563 971***

**E. mail : [soc.tun.hemat@voila.fr](mailto:soc.tun.hemat@voila.fr)**

**Site web: [www.sth.maghrebmed.com.tn](http://www.sth.maghrebmed.com.tn)**

# **COORDINATEURS**

**Dr BEN LAKHAL Raihane**

**Service d'Hématologie clinique hôpital Aziza Othmana - Tunis.**

**Dr FRIKHA Hatem**

**Service de radiothérapie**

**Institut Salah Azaiez Tunis**

**Dr LAATIRI Mohamed Adnene**

**Service d'Hématologie clinique**

**HôpitalFarhatHached - Sousse**

**Dr BOUAOUINA Nouredine**

**Service de Radiothérapie Hôpital FarhatHached - Sousse**

**Dr M'SEDDI Sondes**

**Service d'Hématologie Hôpital HediChaker Sfax**

**Dr DAOUEDJamel**

**Service de Radiothérapie Hôpital Habib Bourguiba Sfax**

# CENTRES ET MEDECINS AYANT PARTICIPE A L'ELABORATION DU PROTOCOLE

## HEMATOLOGIE

- **Tunis :Hôpital Aziza Othmana** :Dr HAFSIA A.  
Dr MEDDEB B.  
Dr HAFSIA R.  
Dr BEL HADJ ALI Z.  
Dr BEN ABID H.  
Dr BEN LAKHAL R .  
Dr JEDDI R.  
Dr AISSAOUI L.  
Dr GOUIDER
- **Hôpital la Rabta :**  
Dr BEN ROMDHANE N  
Dr MANAI Z.
- **Hôpital Charles Nicolle**  
Dr KAROUI M
- **Centre de Greffe de Moelle osseuse**  
Dr BEN ABDELADHIM A  
Dr BEN OTHMAN T  
Dr LADEB S.  
Dr ABDELKEFI A.  
Dr TORJMAN L.
- **Hôpital Militaire :**  
Dr M'SADEK F.
- **Sousse :HôpitalFarhatHached**  
Dr ENNABLI S.  
Dr LAATIRI M.A  
Dr EL OMRI H
- **Sfax : hôpital HediChaker** Dr SOUISSI T  
Dr ELLOUMI M.  
Dr HDIJI S.

## ONCOLOGIE MEDICALE

- **Sfax : Hôpital Habib Bourguiba :**  
Dr FRIKHA M  
Dr BOUAZIZ M  
Dr KHANFIR A

# PLAN

- Fiche d'enregistrement
- Critères d'inclusion
- Critères d'exclusion
- Résultats du MDH<sub>99</sub>
- Bilan initial de la maladie
- Evaluation de la réponse
- Schéma thérapeutique :
  - . Les stades localisés
  - . Les stades IIIA
  - . Les stades étendus IIIB IV
  - . Echec primaire et rechutes précoces
- Radiothérapie
- Annexes
- Références

## FICHE D'ENREGISTREMENT MDH 2002

- Médecin Responsable :

- Service :

- Date de l'enregistrement :

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|

- Nom :

Sexe : F ☐ M ☐

- Nom de jeune fille :

- Prénom :

- Date de naissance :

- Commune de naissance :

Code postal :

- Adresse complète :

- Numéro de téléphone :

- Profession :

- Régime social :

- Histologie :

- Stade :

## LES RESULTATS DU MDH99

\* Le protocole national prospectif de traitement de la maladie de Hodgkin de l'adulte a été le résultat de la conférence de consensus soutenue au cours des premières journées nationales de la STH ( Avril 99).

\* Une évaluation préliminaire des résultats de ce protocole a été réalisée en Octobre 2001 .

76 patients étaient inclus dans le protocole MDH99 entre Mai 99 et Décembre 2000.

38 malades uniquement sont évaluable, 12 malades sont perdus de vue . Le protocole n'a pas été respecté chez 26 malades qui ont été exclus de cette étude . Sur les 38 malades évaluable, 19 patients étaient des stades localisés (50 %) et 19 patients des stades avancés (50 %).

Le suivi médian est de 18 mois.

Le taux de réponse globale en fin de traitement est de 79 %.

Le taux de RC pour les stades localisés est de 100 % en fin de traitement alors que ce taux n'est que de 58 % pour les stades avancés ( ce taux reste stable entre 4 cures , 6 cures et 8 cures de chimiothérapie ).

Le taux important d'échec primaire (42 %) ainsi que les rechutes précoces parmi les stades avancés ont été les 2 problèmes majeurs du protocole MDH99.

Pour pallier à ces 2 problèmes on a décidé de classer les stades avancés de maladie de hodgkin selon d'autres facteurs pronostiques prédictifs de la réponse thérapeutique : (Age  $\geq$  45 ans, le sexe masculin, GB  $>$  15000, lymphocytes  $<$  600 /mm<sup>3</sup>, anémie  $<$  10,5g/dl, hypo albuminémie  $<$  30g/l, le stade IV).

Les malades présentant plus de 3 facteurs pronostiques seront d'emblée des candidats à un renforcement thérapeutique selon le protocole BEACOPP.

## **CRITERES D'INCLUSION**

- . Age  $>15$  ans et  $\leq 70$  ans
- . Tous les types histologiques
- . Tous les stades.

## **CRITERES D'EXCLUSION**

- 1) Age  $\leq 15$  ans ou  $> 70$  ans
- 2) contre indication à un traitement par les anthracyclines :
  - ATCD d'infarctus du myocarde récent.
  - Autres pathologies cardio-vasculaires avec fraction de raccourcissement ventriculaire gauche échographique inférieure à 30%
- 3) insuffisance rénale sévère connue antérieurement non liée à la maladie.
  - Créatinine  $> 150 \mu\text{mol/l}$ .
- 4) cirrhose hépatique et insuffisance hépatocellulaire non liée au processus tumoral
- 5) malades traités antérieurement pour une MDH.
- 6) ATCD de cancer sauf basocellulaire ou col non invasif.
- 7) patients ayant un SIDA ou une sérologie VIH positive.
- 8) patients ne pouvant pas être suivis régulièrement.
- 9) grossesse.

# **BILAN INITIAL**

## **1-Diagnostic histologique avec immunohistochimie:**

- Le CD15 et le CD30 sont obligatoires
- Le CD20, le CD3 et l'EMA selon les situations.

## **2- Clinique :**

- \* Age - Poids- Taille - S/C
- \* Signes généraux
- \* Etat général
- \* Syndrome tumoral
  - Nombre et siège des aires ganglionnaires initialement atteintes
  - Masse tumorale ganglionnaire autre que le médiastin  $\geq 10\text{cm}$
  - Atteinte inguinale initiale
  - Rate (en cm)
  - Foie (en cm)
  - Repérage ganglionnaire en radiothérapie pour les stades localisés

## **3- Biologie :**

NFS (taux d'Hb des globules blancs et des lymphocytes)  
VS- Urée - Créatinémie - ionogramme  
Calcémie - bilan hépatique- Fibrinogène  
EPP ( taux d'albumine )  
LDH - HIV  
Sérologies de l'hépatite B, C

## **4- Radiologie :**

- \* Rx de thorax F+ P : ( mesure médiastin /thorax )
- \* Echographie abdomino-pelvienne
- \* Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste et coupe d'intervalle de 1cm.



## **5- Autres :**

- \* Biopsie ostéo-médullaire

- \* Biopsie des viscères en fonction des atteintes cliniques et/ou biologiques des viscères.

**NB :** Lymphographie : excellent examen pour les formes localisées cependant en Tunisie peu de radiologues peuvent la réaliser.

# EVALUATION DE LA REPONSE

## **I/ STADES LOCALISES FAVORABLES (Evaluation en fin de chimiothérapie) :**

- \* Clinique
- \* Biologique : NFS - VS - Fibrinémie- LDH- EPP
- \* Radiologique :
  - Radiographie du thorax
  - Echographie abdomino-pelvienne
  - Scanner thoraco-abdomino-pelvien : mesure en cm des masses tumorales et appréciation de la réponse par rapport au scanner initial.

## **II/ STADES LOCALISES DEFAVORABLES ET STADES ETENDUS :**

2 évaluations : après 4 et 6 cures

## **III/ EVALUATION DE LA REPONSE :**

**a-** Echec primaire : régression < 50% des lésions après chimiothérapie ou apparition des nouvelles lésions sous chimiothérapie dans un délai < 6 mois par rapport à la date de la rémission complète.

**b-** Réponse complète : Disparition complète de toutes les anomalies cliniques, biologiques et radiologiques.

**c-** Réponse partielle : Régression d'au moins 50 % de la somme des produits des plus grands diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables.

**d-** Rechute précoce : Rechute survenant 6 à 12 mois après l'obtention de la réponse complète.

**e-** Rechute tardive : Rechute survenant dans un délai supérieur à 12 mois après l'obtention de la réponse complète.

# SCHEMA THERAPEUTIQUE

## I/ STADES LOCALISES :

### 1- Les facteurs pronostiques :

\* Groupe favorable : Groupe 1

-Stade I,II sus diaphragmatique avec tous les critères

suivants:

.  $\leq 3$  sites ganglionnaires

. âge  $< 50$  ans

. VS  $< 50$  ( si A ) ou VS  $< 30$  ( si B)

. rapport médiastino-thoracique  $< 0,35$ .

\* Groupe défavorable est défini par la présence d'un seul critère ou plus :

Groupe 2 : - Age  $> 50$  ans

- VS  $> 50$  ( si A ) ou VS  $> 30$  ( si B)

- rapport médiastino-thoracique  $> 0,35$ .

- Stades II avec  $> 4$  sites ganglionnaires

- Tous les stades I et II sous diaphragmatiques y compris le IA inguinal.

### 2- Traitement :

**a-** Stades localisés favorables : G1

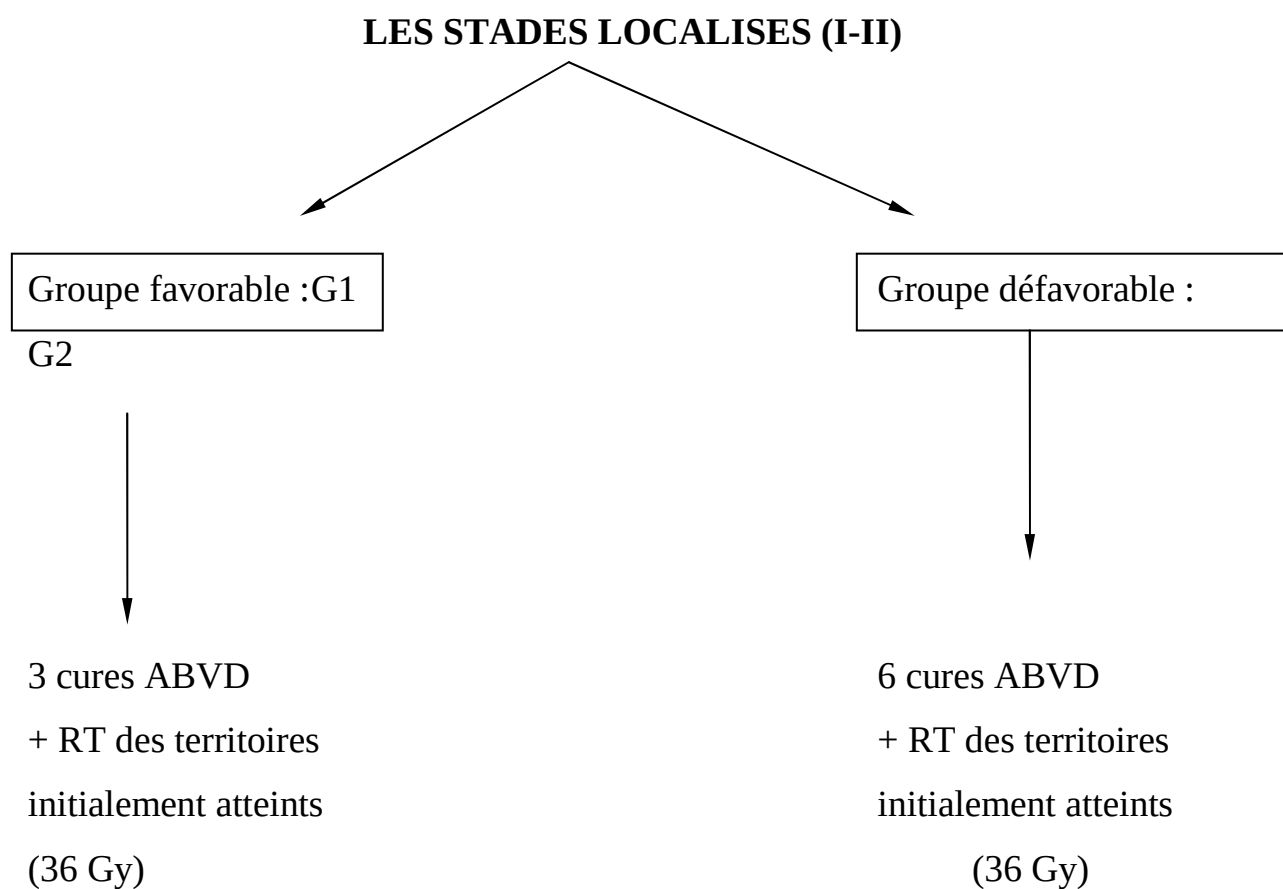
- 3 cures ABVD (annexe 2) + radiothérapie à 36 Gy sur les territoires initialement atteints

- Evaluation à la 3ème cure

**b-** Stades localisés défavorables : G2

6 ABVD + radiothérapie à 36 Gy sur les territoires initialement atteints.

Une surimpression (4 Gy) est prévue pour les malades présentant des masses résiduelles après 6ABVD en excluant le médiastin inférieur du fait des risques de cardiopathie et de cancers broncho-pulmonaires.

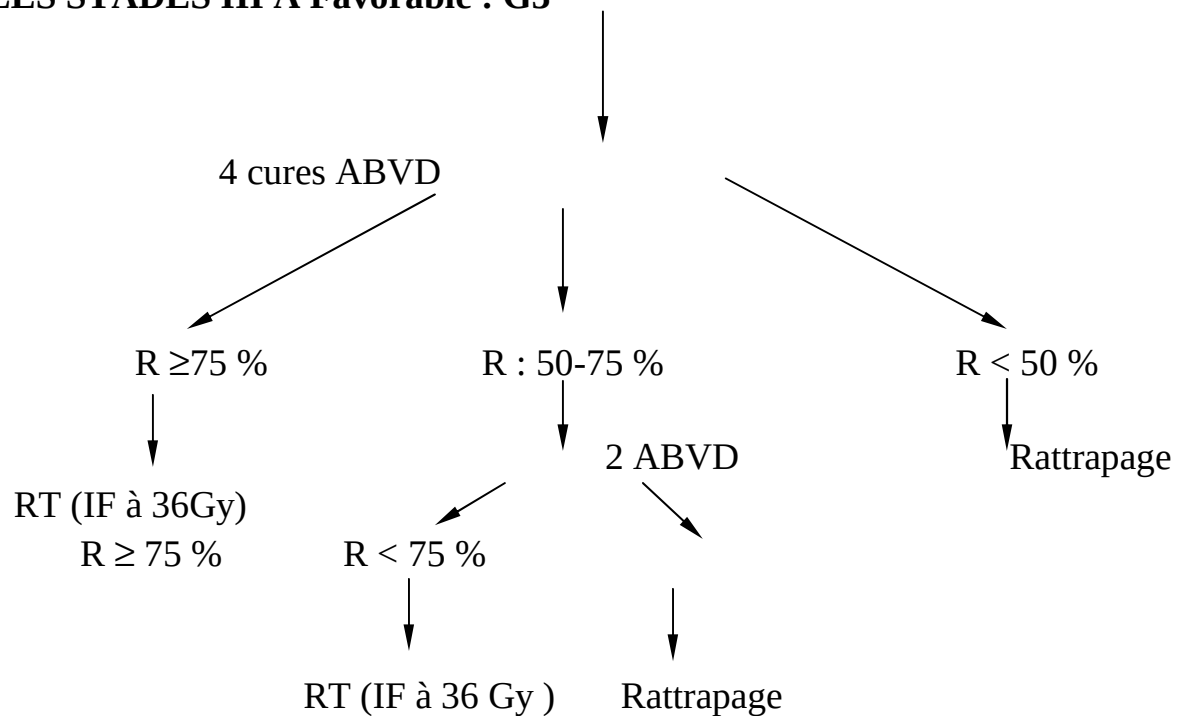


## II/ STADES IIIA favorable : Groupe 3

Stades IIIA favorables → tous les critères sont présents :

- Stades III1A
- Age < 50 ans
- VS < 50
- Pas de bulky
- IMT < 0,35
- Aires gg ≤ 3

### LES STADES III A Favorable : G3



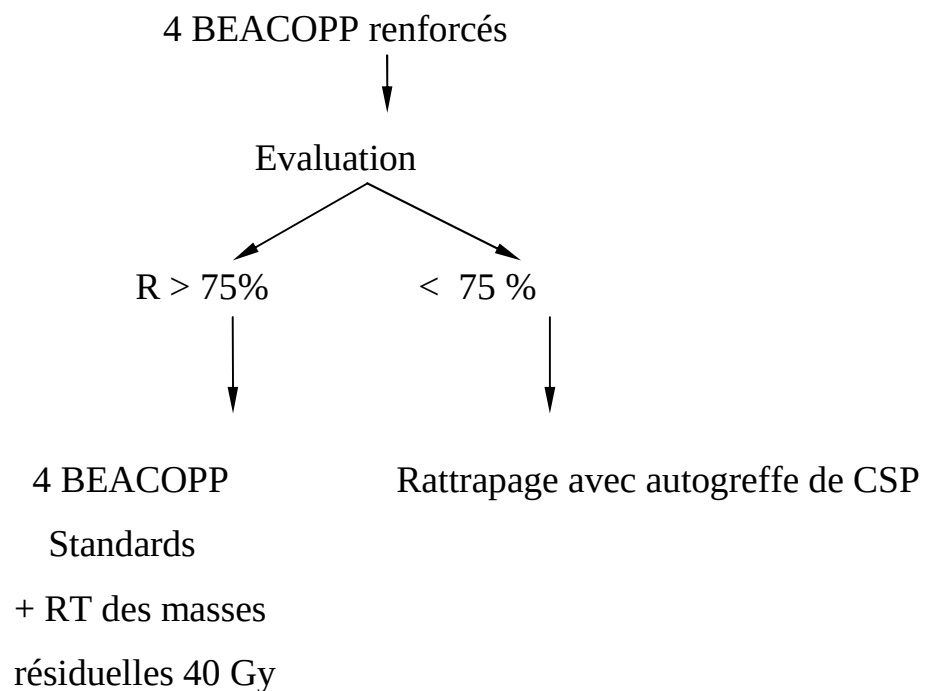
### III/ LES STADES ETENDUS :

**Tous les stades IIIA défavorables, les stades IIIB et les stades IV**

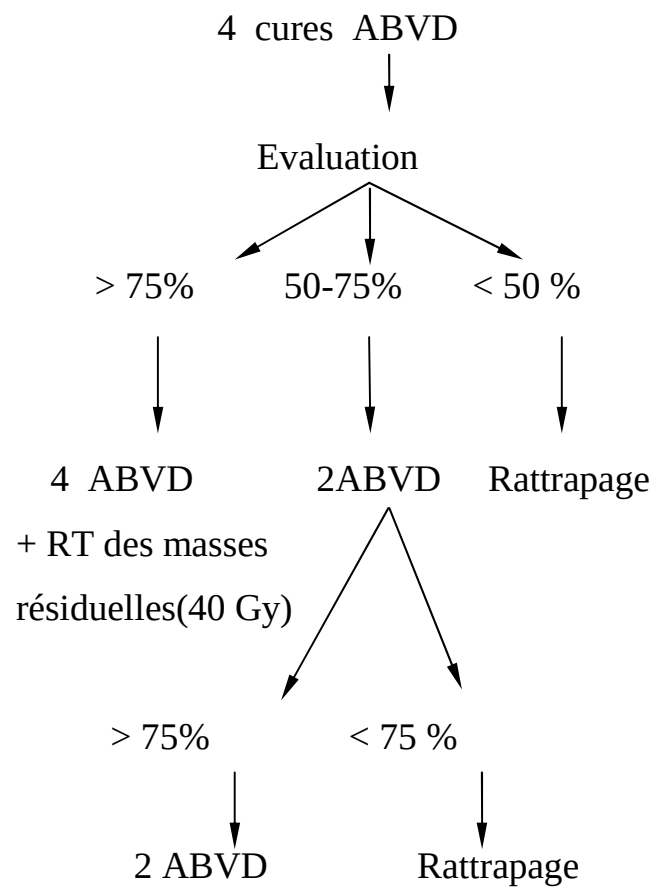
Stratification des malades selon les 7 facteurs pronostiques

|                                           | oui                      | Non                      |
|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - Age $\geq$ 45 ans                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Sexe masculin                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Hyperleucocytose $> 15.000/\text{mm}^3$ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Anémie $< 10,5\text{g/dl}$ d'Hb         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Lymphopénie $< 600/\text{mm}^3$         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Hypoalbuminémie $< 30\mu\text{g/l}$     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Stade IV                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

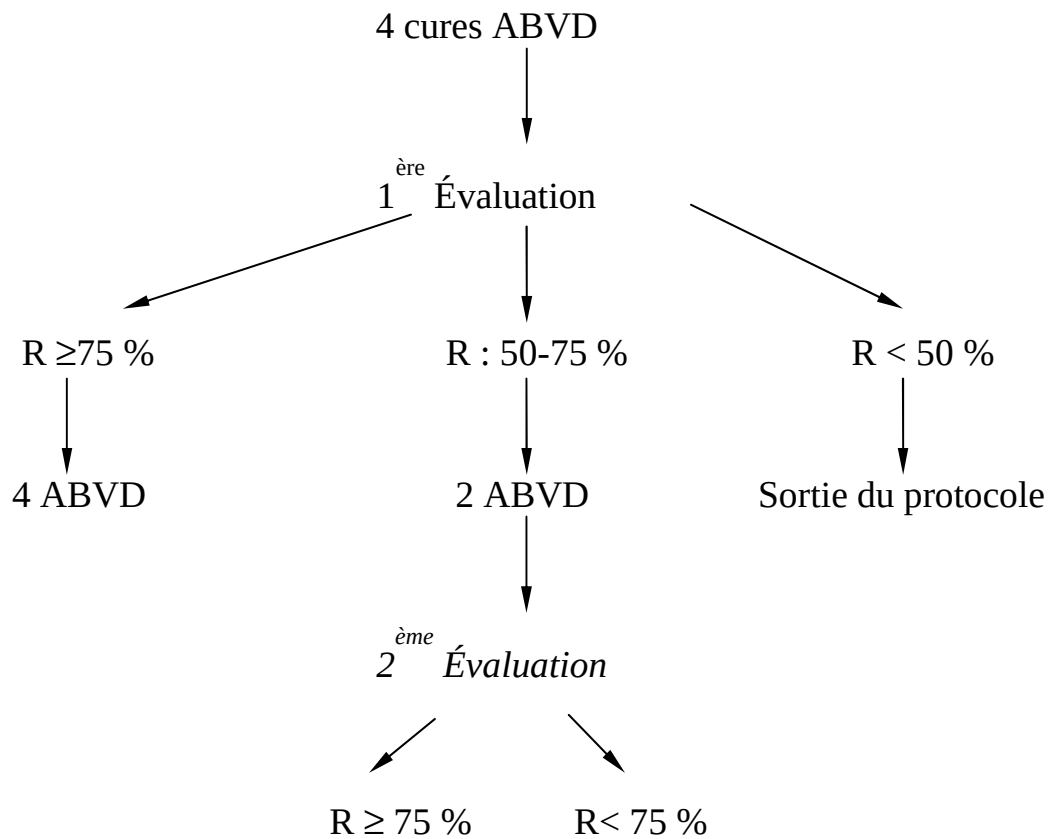
**A/ Gr 4 : Age  $< 60$  ans avec plus de 2 facteurs pronostiques présents ( $> 2$  facteurs)**



**B- Gr 5 : Age < 60 ans et 0-2 facteurs pronotiques**



**C/ Gr 6: Age : 60-70ans**



2

ABVD      Sortie du protocole

**IV/ LES RECHUTES PRECOCES:**

Pronostic réservé, malades non protocolaires

**V/ LES RECHUTES TARDIVES :**

Reprendre protocole initial selon le stade de la rechute.



## **RADIOTHERAPIE**

### **RECOMMANDATION :**

Il est souhaitable 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 3 à 4 semaines suivant 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 . Toutefois, il est nécessaire de traiter le patient avec les deux champs antéro-postérieurs et postéro-antérieurs à chaque séance de traitement .

### **VOLUMES CIBLES :**

L'irradiation intéresse les territoires initialement envahis . Par conséquent les territoires adjacents ne doivent pas être irradiés en prophylaxie.

Chaque territoire ganglionnaire principal est considéré séparément (schémas).

\* Cervical (unilatéral) : l'atteinte sus claviculaire ou cervicale implique l'irradiation de la totalité du territoire cervical.

En haut , limite supérieure de la mandibule et la mastoïde, en bas limite inférieure de la clavicule, en dehors à 1 cm de l'articulation acromio-claviculaire .

\* Aisselle (unilatérale) : le bord supérieur inclut la partie supérieure de la clavicule, le bord inférieur la pointe la plus latérale de la 6ème côte. Le bord interne inclut 1cm de poumon, le bord capital, la tête de la clavicule de façon à

inclure le territoire sus claviculaire juste en dehors de la moelle spinale.  
Protection de l'articulation acromio-claviculaire .

\* Le médiastin : l'atteinte médiastinale est celle notée au début de la radiothérapie en tenant compte de la réduction obtenue par la chimiothérapie. 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 inclu. Limite supérieure 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 un peu 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 l'absence d'atteinte médiastinale.

\* 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. La limite inférieure est fixée à l'interligne des disques L4 L5.

\* Chaîne iliaque primitive et externe unilatérale : la limite supérieure est l'interligne L4 L5. La limite inférieure dans les régions iliaques rétrocrurales est une ligne oblique joignant le toit du 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.

\* Inguinale unilatérale : la limite supérieure doit être à 0,5cm à la peau de la limite inférieure du faisceau iliaque . Les limites externe et inférieure doivent être assez larges pour bien 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 anteropostérieur direct en DSP .

\* 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 en utilise deux faisceaux latéraux opposés également pondérés.

### **DOSES D'IRRADIATION ET FRACTIONNEMENT :**

La dose totale de radiothérapie est de 40 Gy en cas d'irradiation exclusive. Elle est de 36 Gy en cas de rémission complète après chimiothérapie. Elle est de 40 Gy en cas de rémission partielle après chimiothérapie (après la dose de 36 Gy « surimpression » de 4 Gy dans les territoires de réponse partielle ).

La dose délivrée au médiastin inférieur ne dépasse pas 30 Gy en l'absence d'atteinte médiastinale et 36 Gy en cas d'atteinte médiastinale. La dose maximale à la moelle cervicale est de 30 Gy.

Fractionnement : dose par séance 2 Gy, une séance par jour, 5 séances par semaine avec une dose hebdomadaire maximum de 10 Gy.

Définition de la dose : Selon les recommandations de l'ICRU rapport 29.

### **PRECAUTIONS :**

- \* Transposition ovarienne en cas d'irradiation iliaque
- \* Caches gonades plombés pour la protection des testicules.

# **Annexes**

## **Annexe n° 1**

### **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.

- III1 : avec ou sans atteinte des ganglions du hile splénique coeliaque portale

- III2 : avec atteinte des ganglions para aortiques iliaques et mésentériques

\* 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

## **Annexe n°2 :**

### **1- ABVD : cycles de 28 jours :**

|                                          | <b>Dose mg/m<sup>2</sup></b> | <b>Mode de perfusion</b>                  | <b>Jours</b> |
|------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|--------------|
| Doxorubicine : Adriblastine <sup>R</sup> | 25                           | IVL                                       | J1 et J15    |
| Bléomycine : Bléomycine <sup>R</sup>     | 10                           | IVL dans 100cc de SG à 5%                 | J1 et J15    |
| Vinblastine , Velbé <sup>R</sup>         | 06                           | IVL                                       | J1 et J15    |
| Dacarbazine : Deticene <sup>R</sup>      | 375                          | Perfusion de 1 heure dans<br>glucosé à 5% | J1 et J15    |

**IVL** : intraveineuse lente avec rinçage de la veine .

Association avec des antiémétiques de type antagoniste des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine (Zophren<sup>R</sup> , Kytril<sup>R</sup> ) une injection de 8mg en IV lente 30mn avant le début de la chimiothérapie.

### **Adaptation des doses :**

En fonction de la NFS, les doses de la Doxorubicine, et de la Vinblastine doivent être modifiées de la façon suivante :

| <b>GB</b>     | <b>Plaquettes</b> | <b>Doxorubicine</b>                                                                 | <b>Vinblastine</b> |
|---------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| > 2500        | > 125 000         | 100 %                                                                               | 100 %              |
| 1500-<br>2500 | 75000-<br>125000  | 50 %                                                                                | 50 %               |
| < 1500        | < 75 000          | Le traitement est suspendu pour une semaine, puis repris selon le schéma précédent. |                    |

## 2-VIP :

\* VP 16                      75mg/m<sup>2</sup>/j                      IV                      J1 à J5

\* Ifosfamide                      1gr/m<sup>2</sup>/j (max1,7) IV                      J1 à J4

\* Cisplatyl                      20 mg/m<sup>2</sup>/j                                              J1 à J5

\* Mesna : 60 à 100% de la dose d'Ifosfamide à repartir en To , T4, T8 =>  
J1 à J5

## 3-Protocole BEACOPP

|                  | Dose (mg /m <sup>2</sup> ) | Jours |
|------------------|----------------------------|-------|
| Cyclophosphamide | 650                        | 1     |
| Vincristine      | 1,4                        | 1     |
| Etoposide        | 100                        | 1-3   |
| Procarbazine     | 100                        | 1-7   |
| Prednisone       | 40                         | 1-14  |
| Adriamycine      | 25                         | 1     |
| Bléomycine       | 10                         | 8     |

Ce cycle de chimiothérapie est repris tous les 21 jours à condition que le taux des GB soit supérieur à 2500/mm<sup>3</sup> et que le taux des plaquettes soit supérieur à 80.000/mm<sup>3</sup>.

Si un incident toxique a été responsable d'un retard thérapeutique de plus d'une semaine Une réduction de 75 % des doses de cyclophosphamide, d'adriamycine de procarbazine et d'étoposide s'impose au cours des cycles suivants.

L'incident toxique est défini par un taux des GB < 1000/mm<sup>3</sup> et/ou un taux de plaquettes < 25000/mm<sup>3</sup> pendant au moins 04 jours et/ou une fièvre ou une infection grade 4 (OMS) et/ou une mycose grade 4 (OMS).

#### **4/ BEACOPP renforcé :**

Les doses d'adriamycine, de cyclophosphamide et d'etoposide sont renforcées, selon 6 niveaux :

|                  | Niveau 1 | Niveau 2 | Niveau 3 | Niveau 4 | Niveau 5 | Niveau 6 |
|------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Adria            | 35       | 35       | 35       | 35       | 35       | 35       |
| Cyclophosphamide | 800      | 950      | 1100     | 1250     | 1400     | 1550     |
| Etoposide        | 125      | 150      | 175      | 200      | 225      | 250      |

En cas de survenue d'un évènement toxique ou d'un retard thérapeutique de 1 à 2 semaines, une réduction des doses de 1 niveau doit être faite pour tous les cycles suivants.

Si un 2ème incident toxique ou un retard thérapeutique surviennent, les doses seront réduites de 2 niveaux.

Si le retard thérapeutique dépasse les 2 semaines, les malades seront traités selon le BEACOPP standard.

**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 Lakhel 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  
HôpitalFattoumaBourguiba – Monastir

## **Dr. Ben Youssef Yosra**

Service d'Hématologie Clinique Hôpital FarhatHached – Sousse

## **Dr. TebraSameh**

Service de radiothérapie – carconologie – Hôpital FarhatHached – Sousse

## **Dr. HdiMseddi Sondes**

Service d'hématologie – Hôpital HédiChaker – 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 HédiChakersfax :** Pr. ELLOUMI Moez
- **Hôpital FarhatHached Sousse :** Pr KHELIF Abderrahmen
- **Hôpital Fattouma Bourguiba Monastir :** Pr. Agr 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 FarhatHached 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 vu 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><i>Age au diagnostic médiane (extrême)</i></b>                       | 31       | (16-70 ans) |
| <b><i>Sexe :</i></b>                                                    |          |             |
| • Masculin                                                              | 140      | 56          |
| • Féminin                                                               | 111      | 46          |
| <b><i>Histologie :</i></b>                                              |          |             |
| • 2                                                                     | 177      | 70          |
| • 3                                                                     | 67       | 27          |
| • NP                                                                    | 7        | 3           |
| <b><i>Signes généraux :</i></b>                                         |          |             |
| • B                                                                     | 173      | 69          |
| • A                                                                     | 78       | 31          |
| <b><i>Stade :</i></b>                                                   |          |             |
| • I                                                                     | 16       | 6           |
| • II                                                                    | 110      | 44          |
| • III                                                                   | 54       | 22          |
| • IV                                                                    | 71       | 28          |
| <b><i>Grosse masse médiastinale :</i></b>                               |          |             |
| • Oui                                                                   | 63       | 25          |
| • Non                                                                   | 188      | 75          |
| <b><i>Score pronostique International (SPI <math>\geq 3</math>)</i></b> | 93       | 37          |
| <b><i>Groupes thérapeutiques :</i></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 :
  - o L'âge < 23 ans (72% vs 87%,  $p = 0.02$ ).
  - o **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%. 2 facteurs pronostiques indépendants ont été retrouvés à l'étude multivariée :
  - o **Le gros médiastin** (55% vs 80%,  $p = 0.03$ )
  - o **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 <math>\geq 3</math></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 (  $SPI \leq 2$ ) 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 désescalader 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 vu toxicité, le BEACOPP était plus toxique que l'ABVD (2, 5).

- L'étude HD11 du groupe Allemand (GHSG) 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 DC).

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 cours 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.
- 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 – créatininémie - 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 cholestase biologique (phosphatases alcalines supérieurs à 2 fois la normale)
- Hépatomégalie homogène ou cholestase 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 suivant sont présents:

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

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

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

**Les stades défavorables :** Ce sont les patients classés au stade II avec gros médiastin (IMT  $\geq 0.35$ ) 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 facteurs de risque :

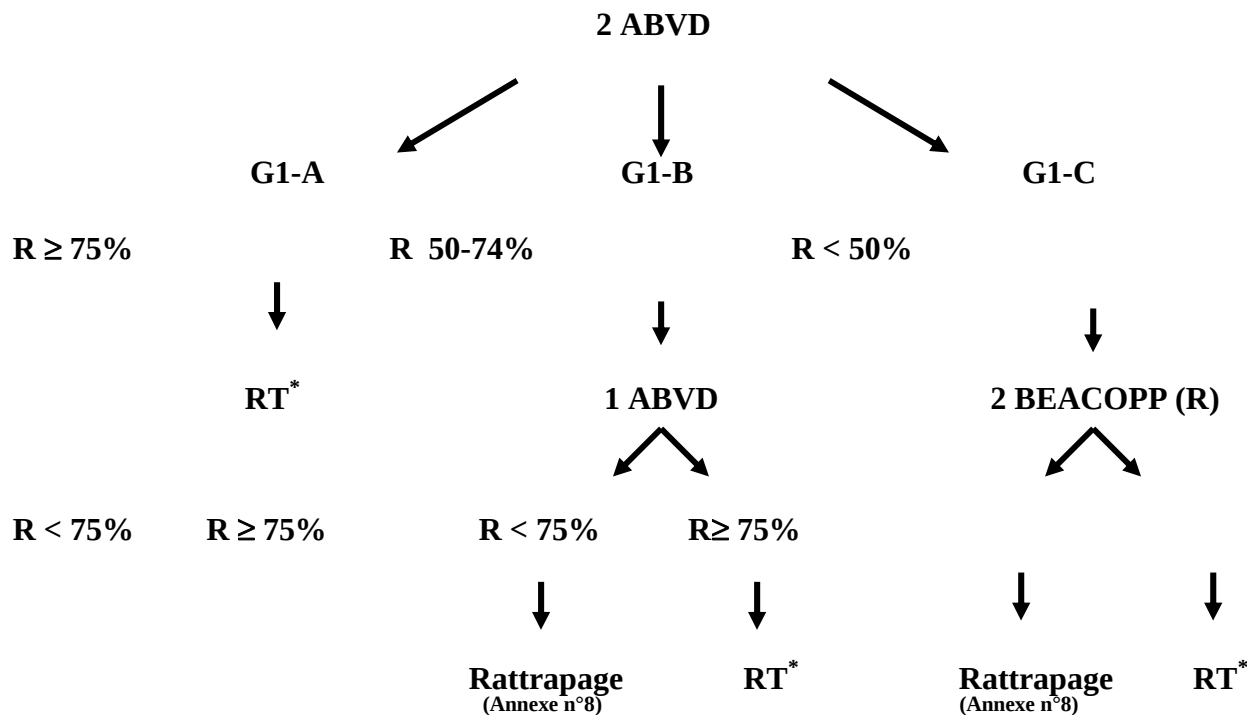
#### Groupe favorable :

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

- 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 risques : **Groupe intermédiaire**.

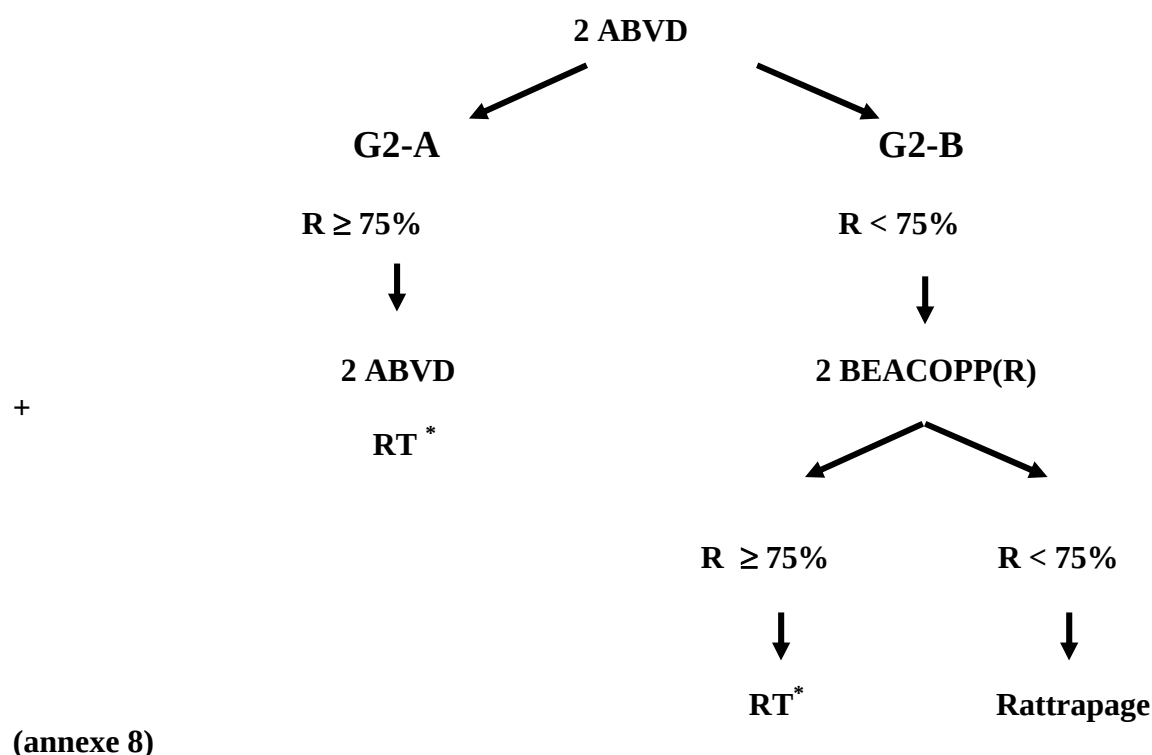
Les stades I, II avec 1 ou plusieurs facteurs de risque :

- Age  $\geq 50$  ans
  - Sites ganglionnaires > 3 sites
  - VS  $\geq 50$  (si A) ou VS  $\geq 30$  (si B)
  - Tous les stades I et II sous diaphragmatique.
  - Masse tumorale (autre que le médiastin)  $\geq 7$  cm
- Sont exclus de ce groupe les stades II avec gros médiastin (IMT  $\geq 0.35$ )

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 ( $IMT \geq 0.35$ )
- Tous les stades III et IV.

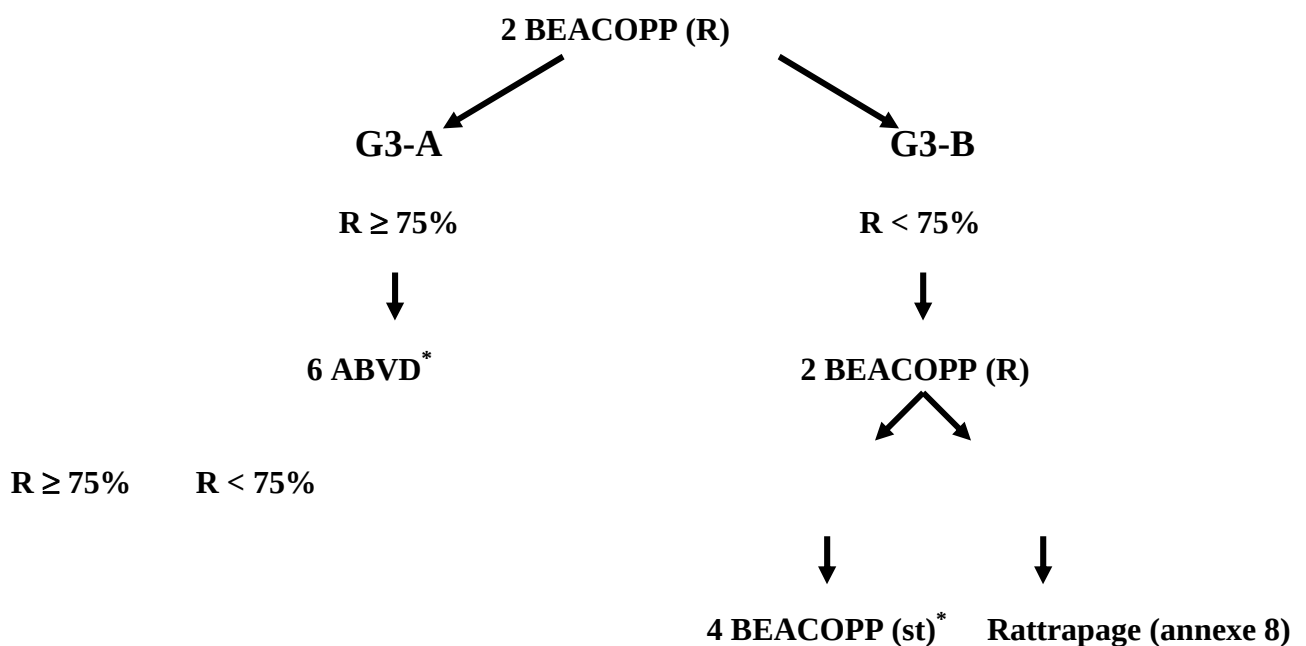
- Ces patients reçoivent une induction intensive à base de 2 cures BEACOPP(R) niveau 4. Une 1<sup>ère</sup> évaluation de la réponse est faite après ces 2 premières cures. Si la réponse est  $\geq 75\%$ , une désescalade de la chimiothérapie sera prévue : 6 ABVD

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

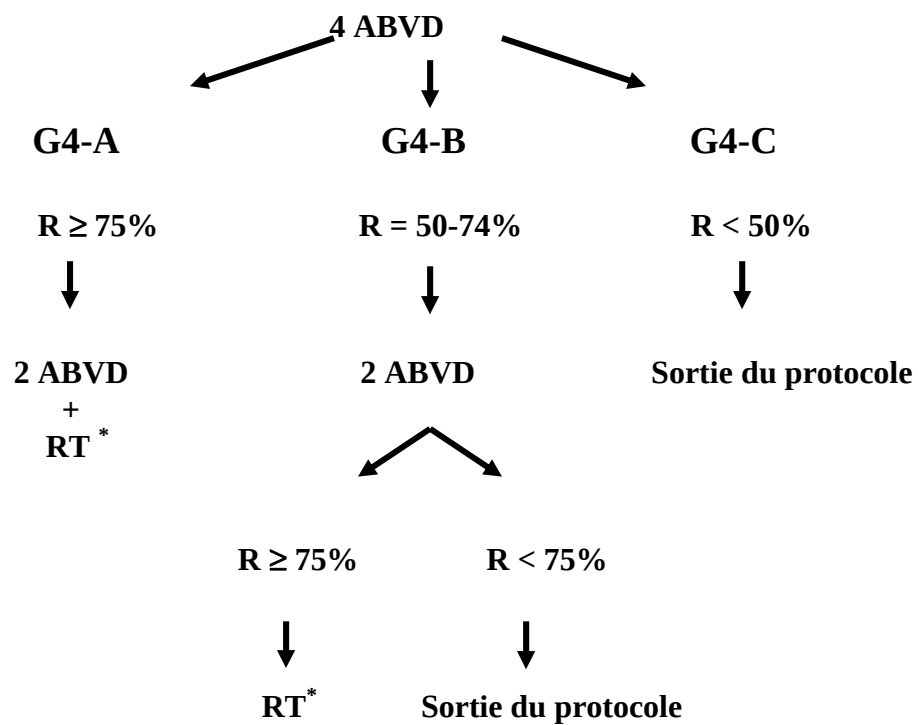
#### IV-GROUPE 4 :

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



- 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.

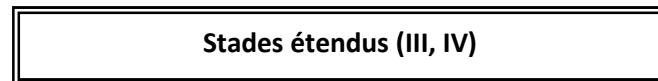
#### *Schéma thérapeutique du groupe 4*



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

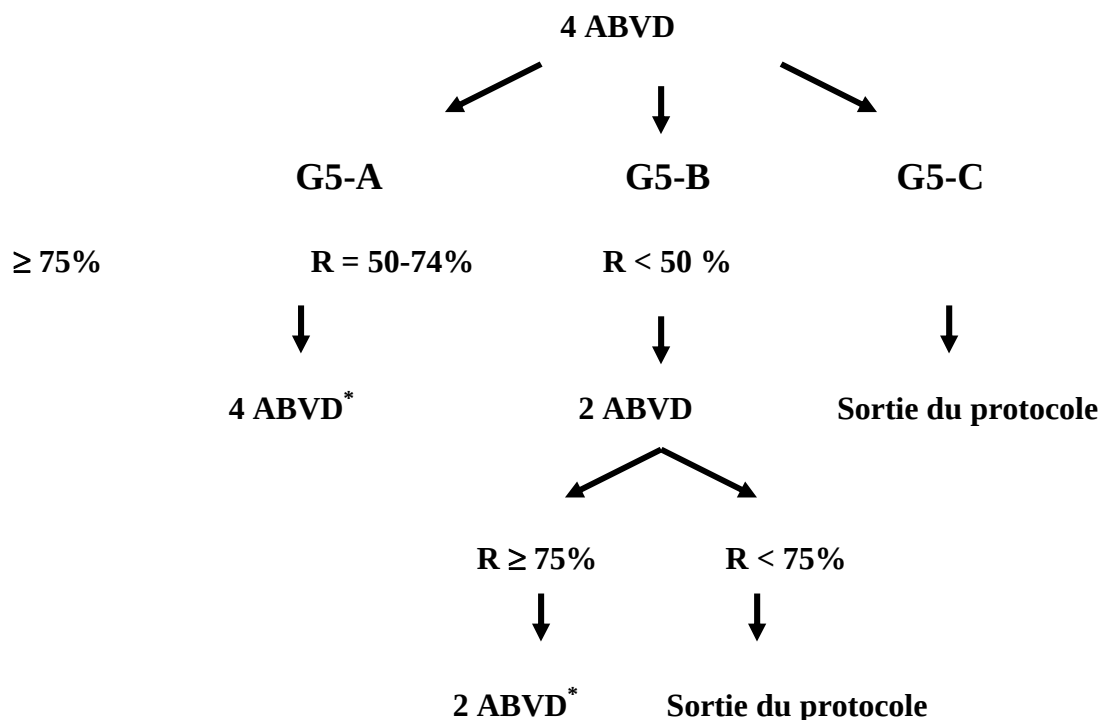
## V-GROUPE 5 :

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



- 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

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

**IVL** : Intraveineuse lente avec rinçage de la veine.

#### 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 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 (voir 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 Bléo                     | 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)**

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

**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 ≥1000/mm<sup>3</sup> pendant 3 jours consécutifs.** Le prochain cycle de chimiothérapie ne débutera qu'après un arrêt de facteurs de croissance de **plus de 48 heures.**

**b/ Adaptation des doses:**

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

→ Pour les cycles suivants :

- Les critères de faisabilité : GB ≥ 2500/mm<sup>3</sup> et plaq > 80 000/mm<sup>3</sup>
- Si GB < 2500 /mm<sup>3</sup> et/ou plaq < 80 000/mm<sup>3</sup> 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 plaq** < 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 (voir tableau) 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 |
|------------------|----------|----------|----------|----------|
| Adria            | 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

| Drogue                      | Dose (mg/m <sup>2</sup> ) | Voie             | Jours     |
|-----------------------------|---------------------------|------------------|-----------|
| Cyclophosphamide (Endoxan)  | 650                       | IV<br>(1 heure)  | J1        |
| Etoposide (VP 16)           | 100                       | IV<br>(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<br>(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 :  $GB \geq 2500/mm^3$  et  $plaq > 80\ 000/mm^3$

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

→ Si  $GB < 2500/mm^3$  et/ou  $plaq < 80\ 000/mm^3$  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 ( $GB < 2500/mm^3$  et/ou  $plaq < 80\ 000$ ) 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 :**

| <b>Toxicité</b>                   | <b>0</b> | <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>3</b>  | <b>4</b>  |
|-----------------------------------|----------|------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Sensitive</b>                  |          |            |           |           |           |
| <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         | +         | +         |
| <b>Motrice :</b>                  |          |            |           |           |           |
| • <i>Troubles 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  $\geq 2$  : arrêt du médicament, Vincristine à remplacer par la vinblastine à 6mg/m<sup>2</sup> puis réévaluer

##### 3- Traitement symptomatique :

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

→Rivotil 3 gouttes x3/j ( si crampes)

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

→ Si douleurs, l'antalgique préconisé : Efféalgancodéiné 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  $6\text{mg/m}^2/\text{j}$  (max =  $10\text{mg/j}$ ).

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 suivant 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 antéropostérieures et postéro antérieures 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).

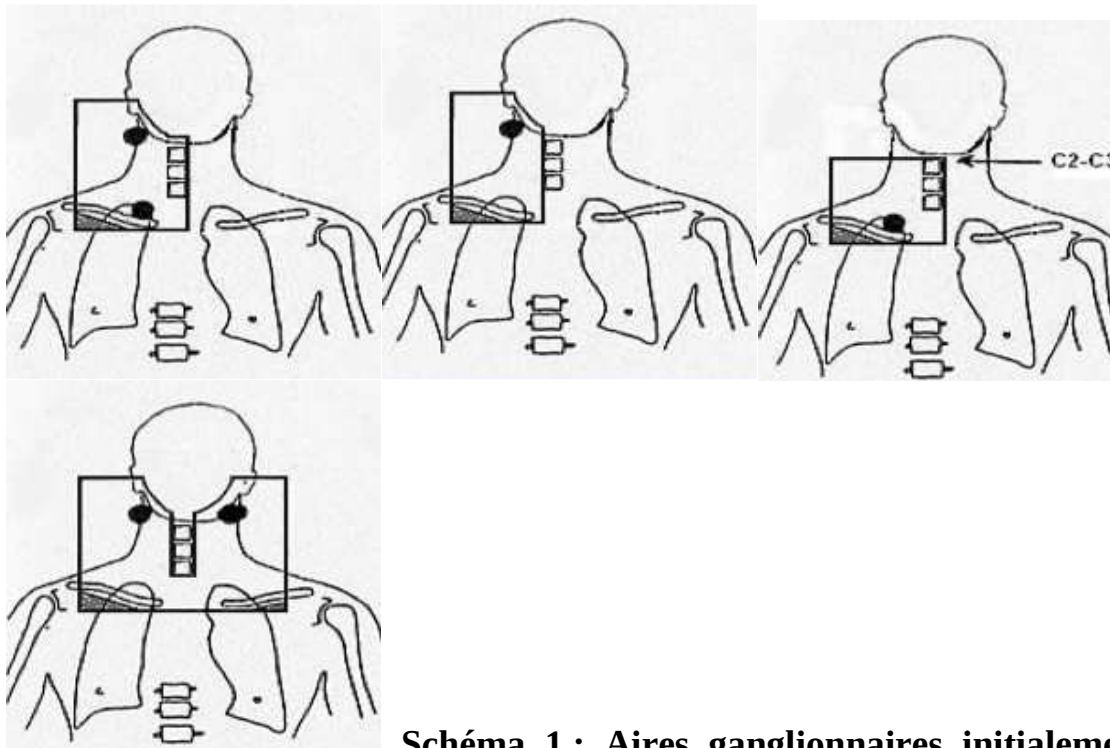
- **Territoire cervical :**

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.

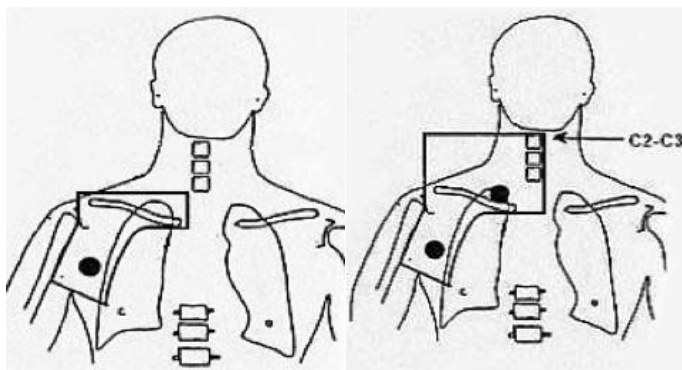


**Schéma 1 : Aires ganglionnaires initialement atteints (IF) à traiter en cas d'atteinte cervicale et / ou sus claviculaire** (schéma d'après MA Mahe

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 6ème 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).



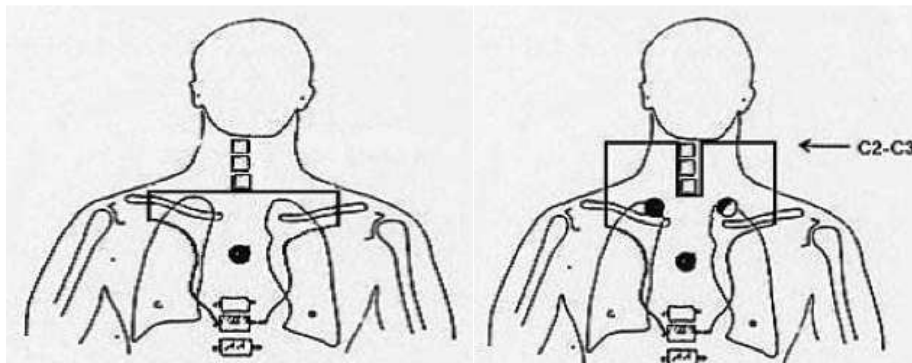
**Schéma 2 : Aires ganglionnaires initialement atteintes (IF) à traiter en cas d'atteinte axillaire et / ou sus claviculaire**

- **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.

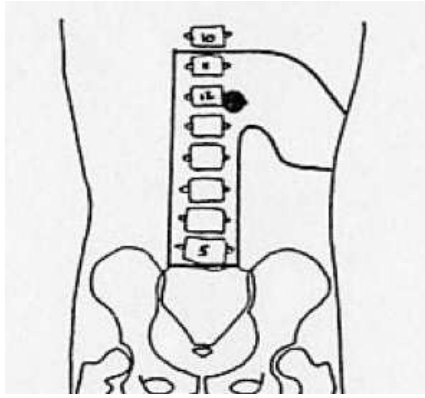
En cas d'atteinte sus claviculaire la limite supérieure doit être élargie pour inclure les cervicaux jusqu'à C2-C3 avec un cache médian



**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 lomboaortiques 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 champ sus diaphragmatique (Cache moelle). La limite inférieure est fixée à l'interligne des disques L4-L5.



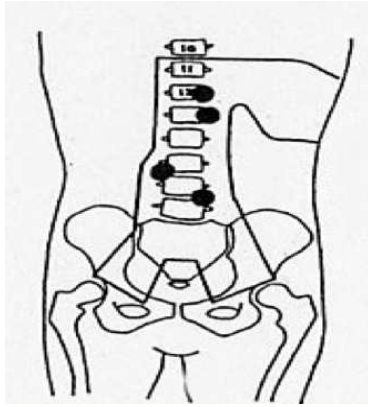
**Schéma 4 : Aires ganglionnaires initialement atteints (IF) à traiter en cas d'atteinte des ganglions lombo-aortiques hauts, du hile splénique et / ou de la rate**

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

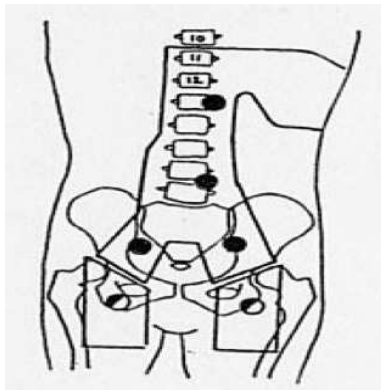
La limite supérieure est l'interligne L4-L5. La limite externe est une ligne allant de l'extrémité externe de l'apophyse transverse de L5 au bord externe du toit de la cotyle. La limite inférieure dans les régions iliaques rétro-crurales est une ligne oblique joignant le toit de la cotyle d'un point 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 atteintes (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 atteintes (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  $\leq 30\text{Gy}$  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 groupe thérapeutique).

\* 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 :
  - Rx 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><b>Examen physique</b></i>  | <i><b>Masses ganglionnaires</b></i> | <i><b>BOM</b></i>                          |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>RC</b>                        | Normal                         | Normal                              | Normale                                    |
| <b>RCu</b>                       | Normal<br>Normal               | Normal<br>> 75%                     | Indéterminée<br>Normale ou<br>indéterminée |
| <b>RP</b>                        | Normal<br>Normal<br>↓ SPM -HPM | Normal<br>≥ 50%<br>≥ 50%            | Positive<br>Indéterminée<br>Indéterminée   |
| <b>Rechute /<br/>Progression</b> | ↑ HPSM<br>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

### 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 précoce ou Tardive</i> |
|----------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|------------------------------------|
| <b>3 mois</b>        | +                      | +                       | +                        | +               |                                    |
| <b>6 mois</b>        | +                      | +                       | +                        |                 | TSH-T4                             |
| <b>9 mois</b>        | +                      | +                       | +                        | +               |                                    |
| <b>12 mois</b>       | +                      | +                       | +                        |                 | TSH-T4                             |
| <b>15 mois</b>       | +                      | +                       | +                        | +               |                                    |
| <b>18 mois</b>       | +                      | +                       | +                        |                 | TSH-T4                             |
| <b>21 mois</b>       | +                      | +                       | +                        | +               |                                    |
| <b>24 mois</b>       | +                      | +                       | +                        |                 | Echo. Cœur, T4, TSH                |
| <b>30 mois</b>       | +                      | +                       | +                        |                 |                                    |
| <b>36 mois</b>       | +                      | +                       | +                        |                 | T4, TSH, mammographie              |
| <b>42 mois</b>       | +                      | +                       | +                        |                 |                                    |
| <b>48 mois</b>       | +                      | +                       | +                        |                 | Echo. Cœur, T4, TSH, mammographie  |
| <b>54 mois</b>       | +                      | +                       | +                        |                 |                                    |
| <b>60 mois</b>       | +                      | +                       | +                        |                 | T4, TSH, mammographie              |
| <b>1 fois par an</b> | +                      | +                       | +                        |                 |                                    |

\* 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 « paragránulome 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.

III 1 : Avec ou sans atteinte des ganglions du hile splénique, coeliaque, portal

III 2 : Avec atteinte des ganglions para aortiques iliaques et mésentériques

- \* 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<br>(le médiastin représente un seul territoire, les ganglions hilaires sont comptés des 2 côtés)<br>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 :<br>1- Elargissement médiastinal supérieur à un tiers du diamètre thoracique<br>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

1 : 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**

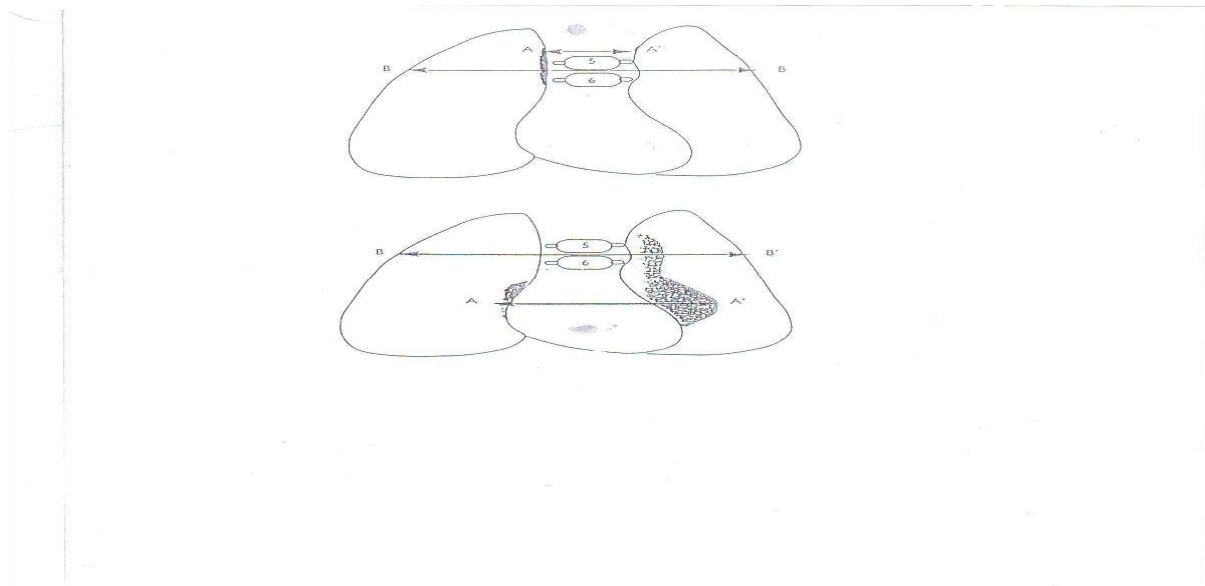
Sont considérées comme des aires ganglionnaires différentes :

- 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  $< 0.35$ ).

### Annexe6 : Le calcul de la surface corporelle

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

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

|             |                 |                                    |
|-------------|-----------------|------------------------------------|
| Adriamycine | ADRIBTLASTINE © | IVL en au moins 60mn ds50ml de G5% |
|-------------|-----------------|------------------------------------|

DOXORUBICINE

|            |             |                                  |
|------------|-------------|----------------------------------|
| Bléomycine | BLEOMYCINE© | 10mg/m2/injection<br>IVL sur 1 h |
|------------|-------------|----------------------------------|

|                  |           |                              |
|------------------|-----------|------------------------------|
| Cyclophosphamide | ENDOXAN © | IVL en 1 h dans 50 ml de G5% |
|------------------|-----------|------------------------------|

|                            |           |                              |
|----------------------------|-----------|------------------------------|
| Etoposide<br>physiologique | VEPESIDE© | IVL sur 1h ds 500ml de sérum |
|----------------------------|-----------|------------------------------|

|              |          |                                                                                                                                                                             |
|--------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Procarbazine | NATULAN© | 100mg/m2/jour<br>PO. 1 gélule = 50 mg<br>Equilibrer la dose sur 7 jours<br>NB : En cas d'allergie au Natulan : Essayer de faire passer la cure<br>suivante sous Polaramine. |
|--------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|             |        |                                                            |
|-------------|--------|------------------------------------------------------------|
| Vinblastine | VELBE© | 6mg/m2/injection<br>IVD, dans 10 ml de sérum physiologique |
|-------------|--------|------------------------------------------------------------|

|                            |          |                                     |
|----------------------------|----------|-------------------------------------|
| Vincristine<br>VINCRISTINE | ONCOVIN® | 1.5mg/m2/j sans dépasser 2mg<br>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 2ème 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 2ème ligne de rattrapage. Le choix de la 2ème 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 jusqu'à non utilisés.

b- Si c'est le BEACOPP, le GEM-P est proposé car il permettra d'introduire le Cisplatine, seule drogue jusqu'à 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 (max 800mg) 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 hyper diurèse 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/mm<sup>3</sup>
- 2- Debut des cytophérèses dès que le nombre de cellules CD34+ circulants soit  $\geq 20/\mu\text{l}$ .
- 3- Arrêt des cytophérèses dès que le nombre de cellules CD34+ collectées soit  $\geq 5.10^6/\text{kg}$  du poids du patient → 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+ :  $2.10^6/k$

## Annexe 9 : Toxicité selon l'OMS

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

Hematologicareports 2006 ; 2 (7) : 19-22.

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

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

Hematoloncolclin 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.

Hematoloncolclin N Am 21(2007): 871-880.

5- LenaSpecht, J. Raemaerks

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

Hematoloncolclin N Am 21(2007): 881-896.

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

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. ClinOncol 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.

