

Farha G, Nasr E, Ghosn M, Nehmé Nasr D, Nasr F, Kattan J, Azoury F, Aftimos P, Chahine G. Chimio-radiothérapie dans les lymphomes de Hodgkin-Stades précoces. J Med Liban 2011 ; 59 (3) : 122-125.

Farha G, Nasr E, Ghosn M, Nehmé Nasr D, Nasr F, Kattan J, Azoury F, Aftimos P, Chahine G. Chemo-radiotherapy in early stage Hodgkin's lymphoma. J Med Liban 2011 ; 59 (3) : 122-125.

**RÉSUMÉ • OBJECTIF :** Evaluer la réponse au traitement combiné chimio-radiothérapie (CT-RT) et les toxicités du traitement chez les patients traités à l'Hôtel-Dieu de France, Beyrouth, pour un lymphome de Hodgkin, stades IA et IIA.

**MATÉRIELS ET MÉTHODES :** Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 42 patients traités entre 2002 et 2007 pour lymphome de Hodgkin (LH), stade précoce.

**RÉSULTATS :** L'âge des patients varie entre 11 et 57 ans avec une moyenne de 30,7 ans ; le sexe-ratio est de 0,8 (19 hommes et 23 femmes). Il y a 33 cas de LH scléro-nodulaire, 6 à cellularité mixte, 1 à prédominance lymphocytaire, 1 interfolliculaire et 1 granulomateux. Pour les stades, il y a 31 IIA, 6 IA, 3 bulky et 2 IAe. Le protocole de chimiothérapie était ABVD dans 38 cas, VBVP dans 3 cas et ABV dans 1 cas. La radiothérapie était une IFRT avec des doses allant de 19,8 à 39,6 Gy. La toxicité aiguë de la chimiothérapie était hématologique seulement avec une anémie grade 1 (11,1%) et grade 2 (14,8%); une leucopénie grade 1 (51,8%), grade 2 (33,3%) et grade 3 (14,8%). La toxicité aiguë de la radiothérapie montre 16,6% de dysphagie, 4,6% de radiodermite et 9,1% de radiomucite. Quant aux toxicités à long terme du traitement combiné, aucune n'a été rapportée. Durant la période de suivi, aucun décès n'a été noté ; cependant, une récurrence a été recensée.

**CONCLUSION :** La survie globale, la survie sans maladie et les toxicités du traitement combiné CT-RT du LH stades IA et IIA dans notre institution sont comparables à celles publiées dans la littérature.

## INTRODUCTION

Au début des années 90, le traitement du lymphome de Hodgkin (LH) stade précoce consistait en une laparotomie et une radiothérapie [1]. Le taux élevé de rechute avec

**ABSTRACT • OBJECTIVE :** To evaluate the response to and toxicities of chemo-radiotherapy (CT-RT) in patients with early stage Hodgkin lymphoma treated in our institution.

**MATERIALS AND METHODS :** Retrospective study of 42 patients with early stage Hodgkin lymphoma treated between 2002 and 2007.

**RESULTS :** The age of patients ranges from 11 to 57 with a mean of 30.7 years ; the sex-ratio is 0.8 (19 males and 23 females). There are 33 cases of nodular-sclerosing Hodgkin lymphoma, 6 of mixed cellularity, one lymphocyte-rich, one interfollicular and one granulomatous. As for the stages, 31 Hodgkin lymphomas are stage IIA, 6 stage IA, 3 bulky and 2 stage IAe. The ABVD protocol was given to 38 patients, the VBVP to 3 patients and the ABV to one patient. IFRT was used with dose ranging from 19.8 to 39.6 Gy. The acute toxicity of chemotherapy was hematologic only, grade 1 anemia accounting for 11.1% and grade 2 anemia for 14.8%, grade 1 leukopenia for 51.8%, grade 2 leukopenia for 33.3% and grade 3 leukopenia for 14.8%. Dysphagia, radiodermatitis and radiomucositis were seen after radiotherapy, accounting for 16.5%, 4.6% and 9.1% respectively. No long-term toxicity of the combined therapy was found. During the follow-up period, one relapse occurred and no death was reported.

**CONCLUSION :** The overall survival (OS), the disease free survival (DFS) and the toxicities of the combined therapy CT-RT of the patients with early stage Hodgkin lymphoma stage IA and IIA treated in our institution were similar to those seen in the literature.

cette modalité ainsi que les toxicités à long terme (cancers secondaires, maladies cardiaques et pulmonaires) a poussé à évaluer l'efficacité du traitement combiné (TC) par chimiothérapie et radiothérapie utilisé avec succès chez les patients ayant un lymphome de Hodgkin stade avancé [2]. Ce traitement, bien qu'il n'ait pas montré une amélioration de la survie globale, a pu améliorer la survie sans maladie. Ainsi la grande majorité des patients ayant un LH stade précoce reçoit actuellement un traitement combiné. Cependant, plusieurs questions se posent concernant l'efficacité et les toxicités à long terme de cette approche, surtout la durée appropriée de la chimiothérapie

Services de Radiothérapie oncologique<sup>1</sup>, Hématologie & Oncologie médicale<sup>2</sup>, Hôtel-Dieu de France, Beyrouth, Liban.

Correspondance : Docteur Elie Nasr. Service de Radiothérapie oncologique. CHU Hôtel-Dieu de France. B.P. 16/6830 Achrafieh. Beyrouth. Liban.

e-mail : [nasre@inco.com.lb](mailto:nasre@inco.com.lb)

Tél. : +961 3 274769

Fax : +961 1 611640

et le choix du champ et de la dose de la radiothérapie.

Le but de cette étude est d'évaluer la réponse au traitement (survie globale, survie sans maladie) et les toxicités du traitement des patients ayant un lymphome de Hodgkin stade précoce (IA et IIA) et traités à l'Hôtel-Dieu de France (HDF) par l'association chimiothérapie ABVD et radiothérapie à champ restreint (IFRT).

#### MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 42 patients traités au service de radiothérapie à l'HDF (entre 2002 et 2007) pour lymphome de Hodgkin, stade précoce. On a exclu les patients ayant les signes B ainsi que les stades III et IV et les insuffisants rénaux.

Le recueil des données à partir des dossiers est standardisé et récapitulé de façon méthodique sur un document Excel où figurent le nom du patient, son âge, son sexe, la date du diagnostic de la maladie (date de la biopsie), la nature histologique, le stade de la maladie, la durée du traitement, le nombre de cycles de chimiothérapie, le protocole de chimiothérapie et de radiothérapie, la date du dernier suivi, la présence éventuelle de rechute(s) ou décès, le bilan radiologique avant le traitement (scan, PET), le bilan paraclinique avant le traitement et les différents grades de toxicité de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

Le diagnostic est basé sur l'étude histopathologique et immunohistochimique d'un ganglion lymphatique à l'HDF ou provenant d'une autre institution.

Le stade précoce de la maladie (IA ou IIA) a été déterminé par un scan cervico-thoraco-abdominal et une biopsie ostéo-médullaire pour tous les patients et par un PET-scan complémentaire chez 6 patients. L'absence de signes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids) a été déterminée par l'interrogatoire.

#### RÉSULTATS

L'âge des patients varie entre 11 et 57 ans avec une moyenne de 30,7 ans ; le sexe-ratio est de 0,8 avec 19 hommes et 23 femmes. La nature histologique et le stade de la maladie sont présentés dans les tableaux I et II respectivement.

Une fois le diagnostic de lymphome de Hodgkin posé par la biopsie ganglionnaire, un bilan d'extension systématique est fait par un scanner cervico-thoraco-abdominal et une biopsie ostéo-médullaire (dans 100% des cas) ; le scan a été complété par un PET-scan dans 6/42 cas soit 14%.

Les paramètres du bilan sanguin (hémoglobine, leucocytes, vitesse de sédimentation) fait avant le traitement par chimio-radiothérapie constituent un élément pronostique dans le lymphome de Hodgkin ; cependant, ces résultats n'étaient pas disponibles dans tous les cas. Les valeurs d'hémoglobine (Hb) et des globules blancs (GB) ne sont retrouvées que dans 28 des 42 cas et la vitesse de sédimentation (VS) dans 19 cas.

Les valeurs pronostiques étant : Hb < 10,5 g/l,

**TABLEAU I**  
FRÉQUENCE DES VARIANTES HISTOLOGIQUES

Nature histologique	Nombre de cas	%
Scléro-nodulaire	33	78,6
Cellularité mixte	6	14,2
Prédominance lymphocytaire	1	2,4
Déplétion lymphocytaire	0	0
Interfolliculaire	1	2,4
Granulomateux	1	2,4

GB > 15000/ $\mu$ l et une VS > 20 mm, nous avons recensé quatre cas d'Hb < 10,5, un cas de GB > 15000 et neuf cas de VS > 20.

Concernant la chimiothérapie, 38 patients sont traités par ABVD (A : adriamycin, B : bleomycin, V : vinblastine, D : dacarbazine), 3 patients par VBVP (V : vinblastine, B : bleomycin, V : VP-16, P = prednisone) et 1 patient par ABV. A noter que les trois cas de VBVP sont des cas pédiatriques (< 14 ans).

Parmi les 38 patients traités par ABVD, 5 ont reçu 3 cycles, 20 ont reçu 4 cycles et 13 ont reçu 6 cycles. Les 3 patients traités par VBVP ont eu 4 cycles et le patient traité par ABV a eu 3 cycles.

Le traitement par radiothérapie a utilisé un champ restreint (IFRT) dans tous les cas, avec un fractionnement allant de 11 à 22 fractions, des doses allant de 19,8 à 39,6 Gy, un étalement de 15 à 38 jours et une énergie de 6 et 18 Mv (mégavolt). La variation des doses résulte du fait que les 3 cas pédiatriques ont reçu des doses faibles de 19,8 Gy alors qu'il y avait 2 patients avec une masse résiduelle nécessitant des doses élevées de 39,6 Gy. Cependant, le reste des patients a été traité avec des doses de 25,2 Gy et 30,6 Gy.

En matière de survie, 9 des 42 patients sont perdus de vue ; donc l'évaluation de la survie globale (OS : *overall survival*) et de la survie sans maladie (DFS : *disease-free survival*) porte sur 33 patients. Les données sont recueillies en se basant sur l'examen clinique et radiologique fait lors du dernier suivi pour chaque patient.

Aucun cas de décès n'a été noté ; cependant, une rechute a été recensée. Il s'agit d'une récurrence osseuse confirmée par la biopsie en dehors du champ d'irradiation (sacrum) après 2 ans et 4 mois de la fin du traitement par chimio-radiothérapie.

La toxicité aiguë de la chimiothérapie était hémato-logique seulement, avec une *anémie* grade 1 (10-12 g/l) dans 11,1% des cas et grade 2 (8-10 g/l) dans 14,8% ; une

**TABLEAU II**  
RÉPARTITION DES STADES DE LA MALADIE

Stade	Nombre de cas	%
IA	6	14,3
IIA	31	73,8
IAe	2	4,8
IIA bulky	3	7,1

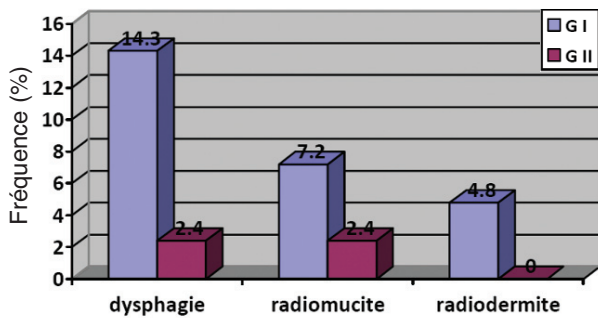


FIGURE 1. Toxicité aiguë de la radiothérapie.

leucopénie grade 1 (3000-4000 GB/ $\mu$ l) dans 51,8% des cas, grade 2 (2000-3000 GB/ $\mu$ l) dans 33,3% et grade 3 (1000-2000 GB/ $\mu$ l) dans 14,8%.

Aucune toxicité à long terme à type de pathologies cardio-pulmonaires, cancers secondaires ou infertilité n'a été retenue chez les 33 patients durant le recul moyen de 28 mois.

La toxicité aiguë de la radiothérapie se manifeste en cours de traitement par la dysphagie, la radiodermite et la radiomucite. Les résultats sont représentés dans la figure 1 (Échelle de toxicité du NCI).

#### DISCUSSION

Les résultats de cette étude montrent que l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie est efficace dans la prise en charge du lymphome de Hodgkin-stades précoces, avec une survie globale (OS) de 100% et une survie sans maladie (DFS) de 96,67%. Ces résultats sont en accord avec la littérature ; cependant 9 patients ont été perdus de vue ce qui pourrait affecter les valeurs obtenues. En effet, de nombreuses études randomisées montrent que le traitement combiné chimio-radiothérapie donne les mêmes résultats qu'un traitement plus agressif par la radiothérapie seule [3-6]. Dans les études GHSG HD7 et EORTC/GELA H7F, la survie globale (OS) à 5 ans est de 94% et 95% respectivement pour la radiothérapie seule contre 94% et 98% respectivement pour le traitement combiné. Bien que la différence ne soit pas significative pour la survie globale, le gain dû à l'association CT-RT réside dans la survie sans maladie ; la DFS est de 75% et 80% respectivement pour la radiothérapie seule contre 91% et 90% respectivement pour le traitement combiné avec une différence significative ( $p < 0,001$ ).

D'autres études [7-9] montrent qu'un traitement combiné utilisant un champ restreint (IFRT) est aussi efficace qu'un traitement combiné utilisant un champ élargi (EFRT). Dans les études GHSG HD8 et MILAN, la survie globale à 5 ans est de 91% et 93% respectivement pour le traitement combiné avec un champ élargi (EFRT) contre 92% et 94% respectivement pour le traitement combiné avec un champ restreint (IFRT). La DFS est de 86% et 97% respectivement pour le traitement combiné avec un champ élargi (EFRT) contre 84% et 94% respectivement pour le traitement combiné avec un champ restreint

(IFRT). La différence est non significative dans les deux cas.

La problématique dans la littérature se pose quant à la toxicité à long terme du traitement combiné. En effet, il est établi que les patients traités pour lymphome de Hodgkin sont à risque de développer des cancers secondaires, notamment le cancer du sein et le cancer des poumons, et des maladies cardio-vasculaires attribués en partie à la radiothérapie [10]. La plupart des estimations du risque de cancers secondaires après radiothérapie sont obtenues auprès des patients traités par des champs élargis (EFRT : Mantelet ou STNI (irradiation lymphatique subtotale)) très répandus dans les années 90 [11]. Depuis, dans le but de réduire le risque de cancers secondaires et de maladies cardio-vasculaires, la radiothérapie à champ élargi a été remplacée par la radiothérapie à champ restreint [12]. De même, la dose classique délivrée de 35 Gy a été réduite à 20 Gy dans les études du GHSG avec un contrôle identique de la maladie dans les deux cas [13].

Vu que l'introduction de la radiothérapie à champ restreint est relativement récente, il n'y a pas beaucoup de données qui puissent confirmer que la réduction du champ d'irradiation va réduire le risque de cancers secondaires. Une méta-analyse de 10 études randomisées a trouvé une réduction significative du risque de cancer du sein avec la radiothérapie à champ restreint comparée à la radiothérapie à champ élargi, mais pas de réduction significative du risque global de tous les cancers secondaires [14]. Un des facteurs limitant de telles études est le facteur temps puisqu'il faut une longue durée après le traitement afin de pouvoir développer des cancers secondaires. De ce fait, il est difficile d'interpréter les résultats obtenus dans notre étude puisque le recul moyen est de 2 ans 4 mois.

En conclusion, le traitement combiné par chimiothérapie et radiothérapie semble être aussi efficace qu'un traitement plus agressif avec moins de toxicité à court et long terme.

#### RÉFÉRENCES

1. Kaplan H : Hodgkin's Disease, Cambridge, MA : Harvard University Press, 1980.
2. Connors JM, Noordijk EM, Horning SJ. Hodgkin's lymphoma : Basing the treatment on the evidence. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2001 ; 1 : 178-93.
3. Sieber M, Franklin J, Tesch H et al. Two cycles ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early stage Hodgkin's disease : results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) trial HD7. Blood 2002 ; 100 : A341.
4. Press OW, LeBlanc M, Lichten AS et al. Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 4238-44.
5. Carde P, Noordijk E, Hagenbeek A. Superiority of EBVP chemotherapy in combination with involved-field irradiation over subtotal nodal irradiation in favorable clinical stage I-II Hodgkin's disease : The EORTC-GPMC H7F

- randomized trial. Proc ASCO 1997 ; 16 : 13.
6. Hagenbeek A, Eghbali H, Ferme C et al. Three cycles of MOPP/ABV hybrid and involved-field irradiation is more effective than subtotal nodal irradiation in favorable supradiaphragmatic clinical stages I-II Hodgkin's disease : preliminary results of the EORTC-GELA H9-F randomized trial in 543 patients. Blood 2000 ; 96 : A575.
  7. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease : long-term results. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 2835-41.
  8. Engert A, Schiller P, Josting A et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma : results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 3601-8.
  9. Ferme C, Eghbali H, Hagenbeek A et al. MOPP/ABV hybrid and irradiation in unfavorable supradiaphragmatic clinical stages I-II Hodgkin's disease : comparison of three treatment modalities. Preliminary results of the EORTC-GELA H8-U randomized trial in 995 patients. Blood 2000 ; 96 : A576.
  10. Dores GM, Metayer C, Curtis RE et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease : a population-based evaluation over 25 years. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 3484-94.
  11. Hoppe RT. Hodgkin's disease. In : Perez CA, editor. Principles and Practice of Radiation Oncology, 6th edition. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2004 : 2043-63.
  12. Eghbali E, Brice P, Cremmers G-Y et al. EORTC Lymphoma Group : Comparison of three radiation dose levels after EBVP regimen in favorable supradiaphragmatic clinical stages (CS) I-II Hodgkin's lymphoma (HL) : Preliminary results of the EORTC-GELA H9-F Trial. Blood 2005 ; 106 : 814.
  13. Engert A, Pluetschow A, Eich H et al. Combined modality treatment of two or four cycles of ABVD followed by involved-field radiotherapy in the treatment of patients with early stage Hodgkin's lymphoma : Update interim analysis of the randomised HD10 Study of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Blood 2005 ; 106 : 2673.
  14. Travis LB, Hill DA, Dores GM et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin's disease. JAMA 2003 ; 290 : 465-75.