

LYMPHOME DE HODGKIN DE L'ADULTE

A – INTRODUCTION

Le taux d'incidence du lymphome de Hodgkin (LH) dans l'Union Européenne est de 2,2 pour 100 000 habitants par an et la mortalité de 0,7 pour 100 000 par an. Il s'agit de l'un des cancers les plus curables, qui nécessite une adaptation du traitement aux facteurs pronostiques afin de guérir le plus grand nombre possible de patients tout en évitant les complications à long terme.

B – DIAGNOSTIC

Un prélèvement à visée anatomo-pathologique de bonne qualité, habituellement la biopsie exérèse d'une adénopathie, est nécessaire pour permettre un diagnostic optimal. Ce diagnostic repose sur les données histopathologiques (avec étude immunohistochimique) à partir de tissu fixé et inclus en paraffine.

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé distingue d'une part le LH classique comprenant les formes scléro-nodulaire, à cellularité mixte, riche en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire, et d'autre part le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire ou paragranelome nodulaire.

C - EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE

1. Examens standard recommandés

- a) **Hémogramme** pour documenter une anémie, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie ; *vitesse de sédimentation* (facteur pronostique pour les formes localisées sus-diaphragmatiques) ; mesure de la protéine C réactive, *taux sérique des LDH* et *dosage de l'albuminémie* (paramètres pronostiques des formes disséminées), bilan biologique hépatique, ionogramme, créatinine.
- b) **Radiographie de thorax face et profil**, pour évaluer la taille d'une atteinte médiastinale éventuelle par la mesure du rapport médiastino-thoracique : diamètre transverse de la masse médiastinale rapporté au diamètre thoracique mesuré dans l'espace T5-T6, sur un cliché thoracique de face.
- c) **Tomodensitométrie thoracique et abdomino-pelvienne**
- d) **La biopsie médullaire** permet d'affirmer l'existence d'un envahissement de la moelle osseuse par le lymphome. Dans les formes localisées sus-diaphragmatiques sans signes

généraux, la biopsie médullaire n'est envahie que de façon exceptionnelle et sa réalisation n'est pas obligatoire dans cette présentation initiale.

2. Examens optionnels

- Dosage de la T4 et de la TSH pour l'évaluation de la fonction thyroïdienne, sérologies VIH et vis-à-vis des hépatites B et C.
- La biopsie hépatique est indiquée chez un nombre limité de patients, pour l'exploration d'une cholestase ou l'évaluation d'une pathologie associée qui conduirait à modifier la stratégie de traitement.
- L'imagerie par résonance magnétique est recommandée pour évaluer certaines atteintes osseuses, en particulier rachidiennes.
- Même si elle est de plus en plus souvent réalisée en pratique courante, la TEP-FDG (tomographie par émission de positons au 18Fluorodeoxyglucose) n'est pas obligatoire dans le cadre du bilan pré-thérapeutique car elle ne modifie le stade de la maladie que dans 10 à 15% des cas. Une TEP-FDG de référence avant traitement est par contre nécessaire pour l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique dans le cadre d'essais prospectifs. Pour les stades localisés sus-diaphragmatiques, cet examen initial réalisé en situation de radiothérapie, préalablement définie par le radiothérapeute, peut être utilisé pour définir avec précision les volumes irradiés.
- La lymphographie bipédieuse est maintenant abandonnée.

D - CLASSEMENT PAR STADES CLINIQUES ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Le classement en stades selon la classification de Ann Arbor modifiée selon Costwolds [1] avec prise en compte des signes généraux, d'une atteinte ganglionnaire volumineuse, d'un envahissement splénique et d'une atteinte viscérale, est complété par l'évaluation des facteurs pronostiques, permettant ainsi de définir des groupes thérapeutiques [2, 3, 4] (Tableau I).

E – MESURES ET RECOMMANDATIONS AVANT TRAITEMENT

Une évaluation de la fonction ventriculaire gauche par échocardiographie avant traitement par doxorubicine est de pratique courante.

Chez l'homme, une congélation de sperme doit être proposée.

Pour les femmes en âge de procréer, le recours à une équipe spécialisée pour la mise en œuvre de mesures de préservation de la fertilité peut être dans certains cas proposé en fonction du traitement initial et, de façon plus courante, avant un traitement de deuxième ligne.

La participation à un essai clinique sera, dans la mesure du possible, proposée.

F - TRAITEMENT

Une chimiothérapie par le protocole ABVD, défini comme le standard international [5], est utilisée en début de traitement dans toutes les formes de LH classique de l'adulte. Dans les stades localisés sus-diaphragmatiques, le traitement de référence reste une association chimiothérapie et irradiation des territoires ganglionnaires initialement atteints, la radiothérapie exclusive étant abandonnée (6). La chimiothérapie exclusive n'est pas recommandée en dehors des essais thérapeutiques en cours. La chimiothérapie exclusive par ABVD est par contre le traitement standard des stades disséminés [7]; elle peut également constituer le traitement des rares stades localisés sous-diaphragmatiques sans atteintes ganglionnaires volumineuses. En cas d'indication de radiothérapie, une réduction des volumes irradiés, limités aux ganglions initialement atteints, est développée dans le cadre d'essais thérapeutiques, et la TEP-FDG initiale réalisée en situation de traitement est extrêmement utile pour définir les volumes à irradier [8].

1. Stades localisés sus-diaphragmatiques sans facteurs de risque

Une chimiothérapie initiale comportant 3 cycles d'ABVD, suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy en cas de rémission complète, et de 36 Gy en cas de réponse partielle de bonne qualité, constitue le traitement standard. Les résultats préliminaires des essais récents tendent à montrer une équivalence entre 30 Gy et 20 Gy après rémission complète induite par la chimiothérapie [9,10].

2. Stades localisés sus-diaphragmatiques avec facteurs de risque

Une chimiothérapie initiale comportant 4 cycles d'ABVD, suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy en cas de rémission complète, et de 36 Gy en cas de réponse partielle de bonne qualité, constitue le traitement standard. Une réduction de la dose d'irradiation à 20 Gy ne peut être recommandée actuellement de façon systématique en dehors des essais thérapeutiques [10].

3. Stades disséminés III et IV

Le traitement standard est la chimiothérapie exclusive comportant 8 cycles d'ABVD. Le schéma allemand BEACOPP renforcé permet dans les formes graves un bénéfice en termes de progression précoce ou tardive et de survie par rapport à une chimiothérapie à doses conventionnelles [11]. La supériorité possible du protocole BEACOPP renforcé sur l'ABVD est évaluée dans des essais randomisés en cours. La possibilité de réduire la chimiothérapie à 6 cycles pour des patients chez lesquels une rémission complète était obtenue après 4 cycles de MOPP/ABV hybride a été démontrée dans un essai européen comparant une radiothérapie additionnelle à une simple surveillance [12], mais ce type de chimiothérapie n'est plus la référence aujourd'hui. La radiothérapie n'a plus sa place dans le traitement standard des formes disséminées en rémission complète induite par la chimiothérapie; les indications de l'irradiation sont devenues limitées, spécifiques et orientées par les

résultats de la TEP-FDG après chimiothérapie (6 cycles). Dans les stades disséminés, en cas de réponse partielle ganglionnaire localisée, et en l'absence d'atteinte viscérale, le bénéfice d'une irradiation des territoires initialement atteints (30 – 36 Gy) a été suggéré.[12] Chez les patients présentant un stade IV et des facteurs pronostiques défavorables, mis en rémission par une chimiothérapie d'induction, le bénéfice d'une consolidation par chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe par rapport à une consolidation par chimiothérapie à doses conventionnelles n'a pas été démontré dans une étude prospective actualisée récemment[13].

Le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (*ou paraganulome de Poppema*) est pris en charge à partir d'un accord d'experts. Les stades localisés sans atteinte médiastinale et sans facteur de risque peuvent être laissés en abstention initiale et surveillance ou traités par une irradiation localisée (30 Gy). Les rares formes localisées avec atteinte médiastinale peuvent être traités par une brève chimiothérapie (ABVD) seule ou associée à une radiothérapie limitée aux territoires atteints (30 Gy). Pour les stades III nécessitant un traitement, une chimiothérapie seule (ABVD) ou associée au rituximab sont les options possibles (14, 15) Chez les patients présentant un stade disséminé, la recherche d'une possible transformation en lymphome agressif est impérative (TEP-scanner, biopsie de la localisation la plus volumineuse ou présentant la fixation la plus intense sur le TEP-scanner, biopsie ostéo-médullaire). .

G - EVALUATION DE LA REPONSE

La réponse à la chimiothérapie est évaluée dans les formes localisées après 3 – 4 cycles *et avant la radiothérapie*, dans les formes disséminées après 4 et 6 cycles, par l'examen clinique et les examens biologiques et d'imagerie initialement anormaux. Les patients en réponse partielle sur l'imagerie peuvent faire l'objet d'une biopsie pour documenter une localisation encore évolutive. *La TEP-FDG* a été utilisée pour l'évaluation de la réponse en fin de traitement afin de préciser la signification des masses résiduelles médiastinales. (16, 17). Les critères de réponse au traitement ont été révisés en tenant compte de l'apport de la TEP-FDG (18). La TEP-FDG est également utilisée pour l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie ; une disparition précoce de la fixation de FDG, définie comme réponse métabolique précoce, semble prédictive d'une réponse complète en fin de traitement et d'un risque de rechute réduit (19, 20). Des études prospectives sont nécessaires et en cours pour définir le caractère décisionnel de la réponse métabolique précoce après chimiothérapie.

H - SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT

Après traitement initial et obtention d'une rémission complète, le rythme recommandé pour la surveillance est une consultation tous les 3 puis 4 mois pendant les trois premières années, tous les 6 mois jusqu'à cinq ans, puis une fois par an [1].

La surveillance comporte un examen clinique, un hémogramme, une vitesse de sédimentation et en cas d'atteinte médiastinale initiale une radiographie du thorax. La tomодensitométrie thoraco-

abdomino-pelviennne (TDM) est réalisée par la plupart des équipes une fois par an durant les deux ou trois premières années. La TDM thoracique peut être rapprochée en cas de masse résiduelle médiastinale, et l'échographie abdomino-pelviennne trouve sa place dans la surveillance. En l'absence de standard et de recommandations quant à la réalisation périodique systématique de TEP-FDG dans le cadre de la surveillance, cet examen n'est pas licite chez des patients en rémission complète (18).

Après cinq ans, la surveillance est orientée vers la recherche d'une toxicité cardiaque (échocardiographie avec mesure de la fonction ventriculaire gauche), thyroïdienne après irradiation cervicale (dosage hormonaux), ou gonadique.

Un dépistage du cancer du sein est recommandé chez la femme après irradiation médiastinale ou axillaire.

I - TRAITEMENT DES RECHUTES

Les facteurs pronostiques défavorables, évalués lors de la progression pour définir la stratégie thérapeutiques sont : un intervalle de moins de douze mois entre la fin du traitement et la progression, l'existence d'un stade III ou IV lors de la progression, la présence de symptômes B, l'importance de la masse tumorale, l'existence de plus de deux lignes de chimiothérapie préalables et la survenue de la rechute en territoire irradié.

Un traitement de rattrapage comportant une chimiothérapie de réduction tumorale à doses renforcées (DHAP, MINE, ICE, IVA), suivie en cas de maladie chimiosensible par un conditionnement de type BEAM suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (simple ou double) est indiqué pour les patients les plus graves [21, 22, 23, 24, 25]: patients non mis en rémission complète après la première ligne de traitement, patients en rechute précoce inférieure à un an, patients en rechute tardive mais disséminée et/ou avec signes généraux, deuxième rechute. Les indications d'un conditionnement réduit ou myéloablatif suivi d'une allogreffe ne sont pas clairement définies ; elles peuvent être envisagées pour des rechutes chimiosensibles survenant après un conditionnement suivi d'autogreffe, ou dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Le traitement des formes réfractaires primaires ou des rechutes résistantes au traitement de rattrapage n'est pas défini. La chimiothérapie à doses conventionnelles, la radiothérapie en cas d'atteinte localisée, de nouveaux médicaments en évaluation peuvent permettre un contrôle de la maladie. Parmi les médicaments indiqués dans les tumeurs non hématologiques, certains comme la gemcitabine, la vinorelbine, l'oxaliplatine ont montré des taux de réponses satisfaisants avec une toxicité acceptable (26, 27, 28). La doxorubicine liposomale permet de réintroduire une anthracycline pour les patients qui ont reçu une dose cumulative de doxorubicine supérieure à 400 mg/m², avec une efficacité persistante et un risque cardiaque moins important (29, 30).

Le traitement des rechutes tardives, au-delà de 5 ans, doit être discuté au cas par cas en fonction des caractéristiques de la progression et des possibles effets toxiques médicamenteux à long terme.

REFERENCES

1. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
2. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JMV, Hayat M, Van der Schueren E, Noordijk EM, Tanguy A, Meerwaldt JH, Thomas J, De Pauw B, Monconduit M, Cosset JM, Somers R. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* 1989;73:47-56.
3. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-14.
4. Maucort-Boulch D, Djeridane M, Roy B, Colonna P, Andrieu JM. Predictive and discriminating three risk group prognostic scoring system for staging Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;109:256-264.
5. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:607-614.
6. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-27.
7. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1999;327:1478-1484.
8. Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, et al. The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes : to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *Radiother Oncol.* 2008;88:202-10.
9. Behringer K, Diehl V. Twenty-five years clinical trials of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Eur J Haematol* 2005;75:21-25.
10. Eghbali H, Brice P, Creemers GY, et al. Comparison of Three Radiation Dose Levels after EBVP Regimen in Favorable Supradiaphragmatic Clinical Stages (CS) I-II Hodgkins Lymphoma (HL): Preliminary Results of the EORTC-GELA H9-F Trial. *Blood* 2005;106:11:240a.
11. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPPABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348:2386-2895.
12. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group: Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003;348:2396-2406.
13. Carella AM, M, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and ASCT versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long term results. *Haematologica* 2009;94:146-8.

14. Nogova L, Rudiger T, Engert A. Biology, clinical course and management of Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;266-72.
15. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2003;101:420-4.
16. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for post-treatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94:429-433.
17. Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F et al. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for post-treatment evaluation. *J Nucl Med* 2003;44:1225-1231.
18. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
19. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006;91:475-481.
20. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:52-59.
21. Linch DC, Winefield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet* 1993;341:1051-1054.
22. Andre M, Henry-Amar M, Pico JL et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. J Clin Oncol* 1999;17:222-229.
23. Josting A, Rueffer U, Franklin J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin's lymphoma – A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2000;96:1280-1286.
24. Fermé C, Mounier N, Diviné M, et al. Intensive salvage chemotherapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced HD in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the GELA H89 trial. *J Clin Oncol* 2002;20:467-75.
25. Morschhauser F, Brice P, Ferme C, et al for the Groupe d'Étude des Lymphomes (GELA) and the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). Risk-Adapted Salvage Treatment with Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First-Relapse/Refractory Hodgkin Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5980-7.
26. Santoro A, Bredenfeld L, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease : results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18:2615-19.

27. Validire P, Fermé C, Brice P et al. A multicenter study of Gemcitabine-containing regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients. *Anticancer Drugs* 2008;19:309-15.
28. Oki Y, McLaughlin P, Pro B et al. Phase II of oxaliplatin in patients with recurrent or refractory lymphomas. *Cancer* 2005;104:781-7.
29. Gabison AA. Pegylated liposomal doxorubicin : metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest* 2001;19:424-36.
30. Bartlett N, Niedzwiecki D, Johnson JL et al. Gemcitabine, vinorelbine and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed hodgkin lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007;18:1071-79.

Tableau I : Maladies de Hodgkin: facteurs pronostiques, groupes thérapeutiques et traitement standard.

Facteurs pronostiques	Groupes thérapeutiques	Traitement standard
Facteurs pronostiques défavorables de l'EORTC pour les stades I-II sus-diaphragmatiques [2]		Intergroupe EORTC-GELA
Age \geq 50 ans		
Aires ganglionnaires envahies > 3	Favorable :	ABVD x 3 + IFRT 30 Gy
Symptômes B et VS \geq 30 mm 1 ^{ère} heure	Aucun facteur défavorable	
ou absence de symptômes et VS \geq 50		
Masse ganglionnaire volumineuse	Défavorable :	ABVD x 4 + IFRT 30 Gy
(\geq 10 cm ou rapport MT \geq 0.35)	Au moins un facteur	
Score Pronostique International pour les lymphomes hodgkiniens de stades III – IV [3]		
Age \geq 45 ans		
Sexe masculin		
Stade IV	0 – 2 facteurs	ABVD x 8
Albuminémie < 40 g/L		
Hémoglobine < 10,5 g/L	\geq 3 facteurs	ABVD x 8
Leucocytes > 15 x 10 ⁹ / L		
Lymphopénie < 0.6 x 10 ⁹ / L ou < 8%		
Critères du GOELAMS [4]		GOELAMS
Critères pronostiques et score	Score pronostique 0-1 Groupe Favorable	ABVD x 3 ^(1,2) + RT 30 Gy ⁽¹⁾ Si TEP C2 négative
Age < 40 = 0, \geq 40 = 1		
Nbr Territoires. ganglionnaires envahies	Score pronostique 2-3 Groupe Intermédiaire	ABVD x 6 ^(1,2) + RT 30 Gy ⁽¹⁾ Si TEP C2 négative
(n= 1-2, score 0; n=3-4, score 1; n \geq 5, score 2)		
Atteinte viscérale: Non = 0, oui = 1		
Symptômes B: Non = 0, oui = 1	Score pronostique 4-5 Groupe défavorable	VABEM x 3 ⁽¹⁾ + RT 30 Gy si bulky > 5 cm ⁽¹⁾ Si TEP C2 négative

Abréviations : EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer. GELA: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. GOELAMS : Groupe Est-Ouest d'Etude des Leucémies Aiguës et autres Maladies du Sang. MT: rapport médiastino-thoracique. RT: radiothérapie. IFRT (involved-fields) territoires ganglionnaires atteints

Protocole GOELAMS LH 2007 : groupes favorable et intermédiaire, randomisation à l'inclusion avec ou sans radiothérapie ; groupe défavorable, stratégie globale guidée par la TEP scanner.

⁽²⁾ Si TEP C2 positive, VABEM 1 cycle si favorable, 2 cycles si intermédiaire puis 3^{ème} TEP, si négative RT (standard) versus fin de traitement. Si 3^{ème} TEP positive, échec. Radiothérapie des masses ganglionnaires primitivement envahies (involved-nodes INRT) si la détermination sur scanner initial est possible, soit l'ensemble des aires ganglionnaires incluant les ganglions envahis (involved-fields IFRT).

Tableau 2. Chimiothérapies de la maladie de Hodgkin

PROTOCOLE	Voie	Dose mg/m²	Jours	Intervalle
ABVD (1)				
Doxorubicine	IV	25	1 et 15	28 jours
Bléomycine	IV	10	1 et 15	28 jours
Vinblastine	IV	6	1 et 15	28 jours
Dacarbazine	IV	375	1 et 15	28 jours
BEACOPP renforcé (2)				
Bleomycine	IV	10	8	21 jours
Etoposide	IV	200	1, 2, 3	21 jours
Doxorubicine	IV	35	1	21 jours
Cyclophosphamide	IV	1200	1	21 jours
Vincristine	IV	1.4 (max 2mg)	8	21 jours
Procarbazine	PO	100	1 à 7	21 jours
Prednisone	PO	40	1 à 14	21 jours
MOPP/ABV hybrid (3)				
Mechlorethamine	IV	6	1	28 jours
Vincristine	IV	1.4 (max 2mg)	1	28 jours
Procarbazine	PO	100	1 à 7	28 jours
Prednisone	PO	40	1 à 7	28 jours
Doxorubicine	IV	35	8	28 jours
Bleomycine	IV	10	8	28 jours
Vinblastine	IV	6	8	28 jours
VABEM (4)				
Vindésine	IV PC	1.0 (PC sur 24H)	1 à 5	28 jours
Doxorubicine	IV PC	33 (PC sur 24H)	1 à 3	28 jours
BCNU	IV	140	3	28 jours
Etoposide	IV	200	3, 4, 5	28 jours
Méthylprednisolone	IV	120	1 à 5	28 jours
MINE (5)				
Mitoguazone	IV	500	1 et 5	28 jours
Ifosfamide	IV	1500	1 à 5	28 jours
Vinorelbine	IV	15	1 et 5	28 jours
Etoposide	IV	150	1, 2, 3	28 jours
Uromitexan	IV	1500	1 à 5	28 jours
GCSF	SC		6	

DHAP (6)

Dexamethasone	IV	40 mg	1 à 4	21-28 jours
Cisplatine	IV	100 Continu sur 24H	®1	21-28 jours
Cytarabine	IV	2 x 2000 q 12H	2	21-28 jours

ICE (7)

Ifosfamide	IV	5000 Continu sur 24H	2	14 jours
Carboplatine	IV	AUC 5 (max 800 mg)	2	14 jours
Etoposide	IV	100	1, 2, 3	14 jours
Uromitexan	IV	5000	2	14 jours

PDG (8)

Cisplatine	IV PC	33 (sur 24H, 4 fractions)	1, 2, 3	21 jours
Gemcitabine	IV	1000	1 et 8	21 jours
Dexamethasone	PO	40	1 à 4	21 jours
GCSF	SC		9	

Dexa-BEAM (9)

Dexamethasone	PO	3 X 8 mg, q8H	1 à 10	-
Carmustine (BCNU)	IV	60	2	-
Etoposide	IV	75	4 à 7	-
Cytarabine	IV	2 X 100, q12H	4 à 7	-
Melphalan	IV	20	3	-

Mini-BEAM (10)

Carmustine (BCNU)	IV	60	1	-
Etoposide	IV	75	2, 3, 4, 5	-
Cytarabine	IV	2 x 100, q12H	2, 3, 4, 5	-
Melphalan	IV	30	6	-

BEAM (11)

Carmustine (BCNU)	IV	300	-6	-
Etoposide	IV	2 x 100, q12H	-5, -4, -3, -2	-
Cytarabine	IV	2 x 200, q12H	-5, -4, -3, -2	-
Melphalan	IV	140	-1	-

-
1. Bonadonna et al. Ann. Intern Med. 1986;104:739-746
 2. Diehl et al. New Engl J Med. 2003; 348 (24): 2386-395
 3. Klimo and Connors. J. Clin. Oncol. 1985;; 3:1174-1182

4. Arakelyan et al. Cancer 2008 ; 113 (12) : 3323-30.

5. Fermé et al. Ann. Oncol 1995;6:543-549

6. Josting et al. Ann Oncol, 13 (2002): 1628-35

7. Moskowitz et al. Blood 2001; 97: 616-23

8 Baetz et al. Ann Oncol 2003;14:1762-67.

9. Pfreundschuh et al. J Clin Oncol 1994;12: 580-86

10. Colwill et al. J Clin Oncol 1995;13:396-402.

11. Chopra et al. Blood 1993; 81:1137-1145