

À propos de l'autrice



Kelly Davison, M.D.

La D^{re} Kelly Davison est professeure adjointe au Département de médecine de l'Université McGill et hématologue à l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill (CUSM). Elle a d'abord obtenu son diplôme de médecine à l'Université McGill après avoir terminé un doctorat dans le domaine de l'oncologie moléculaire. Elle a par la suite fait sa résidence en médecine interne et une surspécialité en hématologie à l'Université McGill. Elle a poursuivi sa formation par un stage postdoctoral (*fellowship*) de deux ans en lymphome et greffe autologue de cellules souches au *Princess Margaret Cancer Centre*. La D^{re} Davison s'est jointe à la division d'hématologie du CUSM en 2013, où elle poursuit ses intérêts cliniques et de recherche centrés sur la prise en charge du lymphome. Elle est membre du groupe de greffe de cellules souches et de thérapie par cellules effectrices immunitaires du CUSM et est responsable clinique de la thérapie CAR-T pour le lymphome. Elle est une membre active du sous-comité sur le lymphome du Groupe canadien d'essais sur le cancer (CCTG) et a été la présidente canadienne de l'essai HDC.1 qui vient de se terminer et qui évalue une nouvelle stratégie de traitement pour le lymphome de Hodgkin de stade avancé.

Affiliation de l'autrice : Département de médecine de l'Université McGill et Division d'hématologie du Centre universitaire de santé McGill.

Le traitement de première intention pour les patients âgés atteints du lymphome de Hodgkin

Kelly Davison, M.D.

Introduction

L'évolution du traitement du lymphome de Hodgkin classique (LHc) représente un grand succès en oncologie, avec une évolution de l'issue de la maladie qui est passée d'universellement fatale à largement guérissable. Toutefois, tous les patients ne bénéficient pas autant des thérapies modernes, qui comprennent des régimes adaptés à la réponse et l'ajout de nouveaux agents ciblés en première ligne de traitement. Bien que les patients âgés de plus de 60 ans représentent le dernier pic de la distribution bimodale de l'âge caractéristique du LHc et qu'ils représentent environ 20 à 25 % de tous les patients atteints de LHc, leurs résultats restent inférieurs à ceux des

patients plus jeunes¹. Une étude rétrospective portant sur 401 patients de plus de 60 ans traités en Colombie-Britannique entre 2000 et 2019 a révélé des taux modestes de survie sans progression (SSP) et de survie spécifique à la maladie de 50 % et 63 %, respectivement, après un suivi médian de neuf ans. Si ces résultats se sont améliorés par rapport aux cohortes traitées avant l'an 2000, ils sont néanmoins inférieurs à ceux des patients plus jeunes. De plus, l'écart entre les résultats des patients jeunes et ceux des patients plus âgés se détériore progressivement avec chaque décile d'âge, les patients de plus de 70 ans ayant un pronostic particulièrement mauvais². Cet écart a été attribué en partie à des

facteurs spécifiques aux patients, tels que les comorbidités et la fragilité, qui peuvent limiter la tolérance au traitement, mais aussi à des différences dans la biologie de la maladie, avec des caractéristiques pronostiques négatives telles qu'un stade avancé de la maladie, une positivité au virus d'Epstein-Barr et une histologie à cellularité mixte, souvent présentes chez les personnes plus âgées³. Le fait que ce groupe de patients soit souvent sous-représenté dans les essais cliniques, ou carrément exclu, rend leur traitement optimal mal défini et ajoute à la difficulté de traiter les patients âgés.

Traitement des patients admissibles aux anthracyclines

Depuis plusieurs décennies, la polychimiothérapie ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) représente la norme nord-américaine pour le traitement de première intention des patients atteints de LHc ayant un bon état de santé global (« fit »). L'ABVD est cependant plus toxique pour les patients plus âgés, avec des taux de toxicité pulmonaire induite par la bléomycine (TPB) atteignant 35 % dans cette sous-population. Le risque de TPB augmente avec l'âge, ce qui se traduit par un taux de mortalité avoisinant 30 %⁴. L'essai randomisé RATHL visait à minimiser la toxicité pulmonaire grâce à une approche guidée par la tomographie par émission de positons (TEP), dans laquelle la bléomycine était supprimée de l'ABVD après deux cycles chez les patients atteints d'une maladie de stade avancé obtenant une réponse métabolique complète précoce. Bien que cette étude ait fait état d'une diminution des événements pulmonaires (3,2 % au cours des cycles 3 à 6 pour l'ABVD contre 0,6 % pour l'AVD, respectivement) avec une SSP à 3 ans similaire pour les patients dont la TEP était négative après deux cycles (TEP2 négative), seulement 9 % des patients recrutés étaient âgés de plus de 60 ans, ce qui rend difficile l'extrapolation de ces résultats à la pratique clinique courante⁵.

L'impact de l'omission de la bléomycine du traitement de référence ABVD a également été évalué dans la maladie de stade précoce. L'essai HD13 du *German Hodgkin Study Group* (GHSG) a randomisé des patients de risque favorable atteints d'une maladie de stade précoce à l'un des quatre groupes suivants : deux cycles d'ABVD avec ou sans bléomycine, dacarbazine ou les deux, avant une radiothérapie de consolidation.

L'absence d'échec thérapeutique ne semblait pas inférieure chez les patients recevant l'ABVD par rapport à l'ABVD (93,1 % contre 89,2 %), ce qui a permis aux chercheurs de conclure que l'ABVD restait le régime de préférence dans ce contexte de la maladie⁶. Dans cette étude, les patients âgés, pour lesquels une légère perte d'efficacité du traitement peut être compensée par une diminution de la toxicité et une amélioration de la mortalité liée au traitement, ne représentaient qu'une faible proportion de la population recrutée, soit de 13 %. Une analyse subséquente des patients de plus de 60 ans recrutés dans les essais du GHSG a été entreprise, tous étaient censés recevoir 2 à 4 cycles d'ABVD (essais HD10 et HD13) ou deux cycles d'AVD (HD13). Cette analyse groupée de 287 patients n'a pas montré d'augmentation significative de la TPB chez les patients recevant un ABVD par rapport à un AVD lorsque la chimiothérapie était limitée à deux cycles (1,5 % contre 0,0 %, respectivement), mais a montré une augmentation frappante (10 %, y compris trois cas mortels parmi les sept rapportés) lorsque l'ABVD a été prolongé à quatre cycles. Les résultats en termes de réponse et d'efficacité étaient similaires dans tous les groupes et ne différaient pas de l'analyse principale de HD13, qui incluait à la fois des patients jeunes et âgés⁷. Ces données suggèrent que la bléomycine peut être sûre et tolérable pour les patients âgés qui ont un bon état général, mais qu'elle doit être limitée à deux cycles, au-delà desquels le risque de TPB devient inacceptable. La décision d'inclure la bléomycine dans le traitement des patients plus âgés doit, en fin de compte, être individualisée, avec un examen attentif des facteurs de risque supplémentaires spécifiques au patient pour le développement de la TPB.

Plus récemment, le brentuximab védotine (BV), un conjugué anticorps-médicament dirigé contre le CD30, a offert une option thérapeutique supplémentaire pour le LHc. Outre son utilisation en rechute, le BV est homologué pour une utilisation en association avec l'AVD comme traitement de première intention chez les patients atteints d'une maladie de stade avancé aux États-Unis et chez les patients atteints d'une maladie de stade IV au Canada. Le régime BV-AVD a été évalué par rapport au régime de référence ABVD dans le cadre de l'essai randomisé ECHELON-1, auquel ont participé des patients nouvellement diagnostiqués, quel que soit leur âge. L'analyse globale a révélé un avantage de SSP modifiée et, avec un suivi plus

long, un avantage de survie globale (SG) faible, mais statistiquement significatif en faveur du BV-AVD. Ces avantages semblent toutefois limités aux patients jeunes. Dans une analyse de sous-groupes des patients âgés de plus de 60 ans, le BV-AVD a permis d'obtenir une tendance à l'amélioration de la SSP modifiée à 5 ans. Cette amélioration n'était toutefois pas statistiquement significative (67,1 % contre 61,6 % pour l'ABVD; $p = 0,443$)⁸ et aucun avantage de SG n'a été observé (rapport des risques instantanés [RRI] pour le décès 0,83; IC à 95 % 0,47 à 1,47)⁹. Les taux d'effets indésirables survenus sous traitement étaient similaires chez les patients traités par ABVD et chez ceux traités par BV-AVD; la toxicité pulmonaire était toutefois moins fréquente en l'absence de bléomycine, comme on pouvait s'y attendre. En revanche, le traitement par BV-AVD a été associé à des taux plus élevés de neuropathie et de neutropénie fébrile, en particulier chez les patients âgés, ce qui a nécessité l'utilisation d'une prophylaxie avec un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF). Collectivement, ces données suggèrent que le BV-AVD peut être un traitement efficace pour certains patients âgés avec un bon état de santé général atteints de LHc de stade avancé, mais son utilisation nécessite des soins de soutien attentifs et une surveillance de la toxicité.

Une stratégie alternative ayant pour but d'améliorer la tolérabilité du BV a consisté à l'utiliser de manière séquentielle plutôt qu'en association avec l'AVD. Dans une étude de phase 2 portant sur des patients de > 60 ans atteints d'un LHc de stade II à IV, une phase initiale de deux cycles de BV en monothérapie a été suivie de six cycles d'AVD et de quatre cycles supplémentaires de BV en consolidation pour les patients répondants au traitement. De manière encourageante, les taux de neuropathie et de neutropénie sont apparus plus favorables que ceux rapportés dans l'étude ECHELON-1, suggérant une meilleure tolérance avec cette approche séquentielle de traitement. La SSP et la SG à 2 ans étaient excellentes, de 84 % et 93 %, respectivement¹⁰.

Le schéma BEACOPP intensifié (bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone), établi par le GHSG pour le traitement de première ligne du LHc de stade avancé, a longtemps été reconnu comme extrêmement toxique pour les personnes âgées, ce qui limite son utilisation aux personnes âgées de < 60 ans. Des efforts récents visant à

réduire la toxicité aiguë et tardive de ce régime ont abouti à la mise au point du nouveau régime BrECADD (brentuximab védotine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, dacarbazine et dexaméthasone), qui incorpore le BV dans une version modifiée et moins toxique que le schéma BEACOPP intensifié. Lorsqu'utilisé de manière adaptée à la TEP pour le traitement de patients atteints d'une maladie de stade avancé, y compris ceux ayant une maladie de stade 2 avec des facteurs de risque, le BrECADD s'est avéré mieux toléré et non inférieur au BEACOPP intensifié en ce qui concerne la SSP; ce qui a conduit les chercheurs à le déclarer comme un nouveau standard de traitement¹¹. Bien que l'étude HD21 n'ait pas inclus de patients âgés de plus de 60 ans, le profil de toxicité amélioré associé à BrECADD a conduit à son évaluation dans une cohorte de patients plus âgés, dont les résultats sont attendus prochainement.

Une autre approche prometteuse de la prise en charge des patients âgés atteints de LHc a émergé de l'étude du *US Intergroup S1826*, qui a évalué le rôle d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire du PD-1 (protéine 1 de la mort cellulaire programmée) en association avec la chimiothérapie en première ligne de traitement¹². Cet essai randomisé de phase 3 a comparé six cycles de BV-AVD à six cycles de nivolumab-AVD (N-AVD). Les patients âgés de > 60 ans ne représentaient que 10 % des 994 patients recrutés, qui étaient tous à un stade avancé de la maladie. Une analyse préplanifiée des résultats chez les patients âgés a révélé une amélioration spectaculaire de la SSP en faveur du N-AVD. Avec un suivi médian de 12,1 mois, la SSP à un an était de 93 % pour le N-AVD, contre 64 % pour le BV-AVD (RRI : 0,35; IC à 95 % : 0,12 à 1,02; $p = 0,022$). Fait remarquable, la SSP observée dans cette étude reflétait celle observée dans la cohorte globale, dont l'âge médian était de 27 ans. Parmi les patients âgés, moins de décès ont été observés dans le groupe N-AVD, ce qui a conduit à une amélioration de la SG à 1 an, bien que cela n'ait pas été statistiquement significatif (95 % contre 83 %, RRI : 0,35; IC à 95 % : 0,07 à 1,75; $p = 0,091$). Les taux de neuropathie étaient significativement plus faibles en l'absence de BV, comme on pouvait s'y attendre. Les toxicités liées à l'immunité étaient similaires dans les deux groupes, à l'exception de l'hypothyroïdie (15 % contre 0,0 %) et des éruptions cutanées (16,0 % contre 2,0 %), qui étaient principalement de faible intensité¹³. Bien qu'un suivi plus long soit

attendu avec impatience et que les inhibiteurs de PD-1 ne soient pas encore approuvés en première ligne, les résultats très prometteurs de l'étude S1826 et d'autres essais intégrant ces médicaments dans le traitement de première ligne¹⁴ ont conduit à l'adoption rapide du N-AVD comme traitement de choix aux États-Unis, pour les patients âgés ayant un bon état général et atteints d'un LHc de stade avancé.

Traitement des patients âgés non admissibles aux anthracyclines

Les personnes âgées inaptes à recevoir une chimiothérapie à base d'anthracycline représentent un groupe de patients difficile à traiter. Compte tenu de la contribution importante des anthracyclines dans une approche à visée curative avec les schémas de chimiothérapie conventionnels de première ligne, il est primordial de déterminer quels patients sont aptes à recevoir un traitement à base d'anthracycline. L'évaluation gériatrique est de plus en plus reconnue comme précieuse dans le bilan préthérapeutique des patients âgés atteints de LHc. Bien que peu d'essais aient intégré l'évaluation gériatrique de manière prospective, un nombre croissant de données rétrospectives souligne l'utilité d'outils standardisés pour prédire la réponse et les résultats aux traitements. Soulignons entre autres le score à l'échelle CIRS - gériatrique (CIRS-G), l'*Adult comorbidity evaluation* 27 (ACE-27), l'indice de comorbidité de Charleston, qui détectent les activités de la vie quotidienne atteintes et la présence de syndromes gériatriques. L'utilisation de l'évaluation gériatrique peut en fin de compte guider les décisions de traitement, en épargnant les patients peu susceptibles de bénéficier de thérapies plus intensives et plus toxiques, tout en leur offrant des alternatives avec des profils risque-bénéfice plus favorables^{15,16}.

Les résultats des traitements destinés aux patients âgés n'ayant pas un bon état de santé général (inapte ou « unfit ») sont largement influencés par des essais non randomisés portant sur un petit nombre de patients, ce qui fait que ce groupe démographique ne dispose pas d'un standard de traitement clairement défini. Le développement de nouvelles approches plus rationnelles pour ces patients suscite un grand intérêt puisque les polychimiothérapies de faible intensité, telles que le ChIVPP (chlorambucil, vinblastine, procarbazine et prednisone), ont donné des résultats médiocres avec des taux de

survie sans événement (SSE) et de SG à 5 ans d'uniquement 24 % et 30 %, respectivement¹⁷. À cette fin, les agents ciblés, y compris le BV et les inhibiteurs de PD-1, ont été évalués en première ligne de traitement, en monothérapie et en bithérapie. Alors que le BV et le nivolumab (ou le pembrolizumab) ont donné des résultats décevants lorsqu'ils étaient administrés en monothérapie, les associations de BV ou d'inhibiteurs de PD-1 avec la chimiothérapie ou entre eux se sont révélées plus prometteuses. L'essai de phase 2 SGN-015 a évalué le BV dans des cohortes de patients âgés atteints de LHc, seul ou en association avec d'autres agents (dacarbazine, bendamustine ou nivolumab). Les résultats présentés récemment des cohortes combinant BV et dacarbazine (D) ou BV et nivolumab (N) ont montré qu'avec un suivi médian de plus de quatre ans, la SSP médiane était remarquable avec 47,2 mois pour BV + D, et encore non atteinte pour BV + N¹⁸. Ces résultats se comparent favorablement à ceux d'une cohorte recevant BV en monothérapie, dans laquelle seule une SSP médiane modeste de 10,5 mois a été observée, malgré un taux de réponse globale élevé de 92 %¹⁹. Les réponses à la bithérapie ont été plus durables, et la SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. De plus, pour les patients qui n'ont reçu aucun autre traitement après la fin de l'étude (une médiane de 12,5 cycles dans la cohorte dacarbazine et de 10 cycles dans la cohorte nivolumab), la SG à 5 ans était de 90 % dans la cohorte dacarbazine et de 78 % dans la cohorte nivolumab, ce qui laisse envisager la possibilité d'une guérison pour un sous-ensemble de patients traités avec ces schémas thérapeutiques. Les taux de neuropathie étaient toutefois élevés, ce qui souligne la nécessité de sélectionner et de surveiller attentivement les patients pour cet effet secondaire courant du BV. Ces données soutiennent l'utilisation de nouvelles bithérapies à base d'agent novateur pour le traitement des patients atteints de LHc qui ne sont pas aptes à recevoir un traitement plus intensif, ce qui mérite d'être davantage étudié.

Conclusion

Le traitement du LHc chez les patients âgés présente un ensemble unique de défis nécessitant une approche personnalisée qui tienne compte de l'état de santé général de l'individu, de ses comorbidités et de ses préférences en matière de traitement. Si les chimiothérapies traditionnelles

restent la base du traitement, l'incorporation de nouveaux agents en première ligne de traitement devrait permettre de redéfinir la prise en charge et d'améliorer les résultats et la tolérabilité. Les évaluations gériatriques deviendront probablement de plus en plus importantes pour définir quels patients sont aptes à recevoir un traitement standard par rapport à ceux qui ont besoin de nouvelles approches. Pour les patients qui ne sont pas aptes à recevoir des traitements conventionnels, les nouvelles bithérapies peuvent offrir un espoir de contrôle à long terme de la maladie. Ensemble, ces approches promettent d'améliorer les résultats pour cette population de patients vulnérables.

Autrice correspondante

Kelly Davison, M.D.

Courriel : kelly.davison@mcgill.ca

Divulgations des liens financiers

Consultation : Abbvie, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Gilead/Kite, Incyte, Janssen, Roche, Pfizer, Sobi; **Financement à la recherche :** Novartis, Merck, Roche

Références

- Carter J, David KA, Kritharis A, Evens AM. Current treatment options for older patients with Hodgkin Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(5):42.
- Cheng PTM, Villa D, Gerrie AS, Freeman CL, Slack GW, Gascoyne RD, et al. The outcome of older adults with classic Hodgkin Lymphoma in British Columbia. *Blood Adv*. 2022;6(22):5924-32.
- Barrett A, Collins GP. Older patients with Hodgkin Lymphoma: Walking the tightrope of efficacy and toxicity. *Front Oncol*. 2022;12:1017787.
- Zilioli VR, Muzi C, Pagani C, Ravano E, Meli E, Daffini R, et al. Current treatment options and the role of functional status assessment in classical Hodgkin Lymphoma in older adults: A review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(5).
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-29.
- Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's Lymphoma (GHSG HD13): An open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385(9976):1418-27.
- Boll B, Goergen H, Behringer K, Brockelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin Lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood*. 2016;127(18):2189-92.
- Evens AM, Connors JM, Younes A, Ansell SM, Kim WS, Radford J, et al. Older patients (aged ≥ 60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: A detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. *Haematologica*. 2022;107(5):1086-94.
- Ansell SM, Radford J, Connors JM, Dlugosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(4):310-20.
- Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, Fanale M, Smith SM, Jovanovic BD, et al. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(30):3015-22.
- Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin Lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10450):341-52.
- Herrera et al. Nivolumab + AVD in advanced-stage classic Hodgkin's lymphoma. *NEJM*. 2024;439
- Rutherford SC, Li H, Herrera AF, Leblanc M, Ahmed S, Davison KL, et al. Nivolumab-AVD is better tolerated and improves progression-free survival compared to Bv-AVD in older patients (aged ≥ 60 years) with advanced stage Hodgkin Lymphoma enrolled on SWOG S1826. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):181-.
- Torka P, Feldman T, Savage K, Ganesan N, Hancock H, Davey T, et al. Phase 2 trial of nivolumab plus adriamycin, vinblastine, dacarbazine (N-AVD) as frontline therapy in older adults with Hodgkin Lymphoma. *Hematological Oncology*. 2023;41(S2):161-2.
- Kumar AJ, Nelson J, Rodday AM, Evens AM, Friedberg JW, Wildes TM, et al. Development and validation of a prediction model for 1-year mortality among older adults with Hodgkin Lymphoma who receive dose-intense chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(8):1233-9.
- McKenna M, Ryu Tiger YK, Rutherford SC, Evens AM. The management of older patients with Hodgkin lymphoma: implications of S1826. *Semin Hematol*. 2024;61(4):236-44.
- Weekes CD, Vose JM, Lynch JC, Weisenburger DD, Bierman PJ, Greiner T, et al. Hodgkin's disease in the elderly: improved treatment outcome with a doxorubicin-containing regimen. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):1087-93.
- Friedberg JW, Bordoni R, Patel-Donnelly D, Larson T, Goldschmidt J, Boccia R, et al. Brentuximab vedotin with dacarbazine or nivolumab as frontline cHL therapy for older patients ineligible for chemotherapy. *Blood*. 2024;143(9):786-95.
- Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin Lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood*. 2015;126(26):2798-804.