

À propos des autrices



Jowon L. Kim, M.D.

La D^{re} Kim est boursière postdoctorale (fellow) en lymphome à la *Mayo Clinic Rochester*. Elle a obtenu son diplôme de médecine et suivi une formation en médecine interne et en hématologie à l'Université de Colombie-Britannique. Ses recherches cliniques portent principalement sur le lymphome de Hodgkin, et elle s'intéresse particulièrement à l'affinement des groupes à risque afin d'orienter le choix du traitement optimal à l'ère des nouvelles thérapies.

Affiliation de l'autrice : Division de l'hématologie, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B.



Kerry J. Savage, M.D.

La D^{re} Kerry Savage est oncologue médicale au *BC Cancer* et professeure de médecine (aspirante à la permanence) à l'Université de la Colombie-Britannique (UBC). Elle est titulaire d'un baccalauréat en sciences (B.Sc.) (biologie [génétique]) et d'un doctorat en médecine de l'UBC. Elle a effectué un stage de recherche postdoctoral sur les lymphomes au *Dana-Farber Cancer Institute* de Boston au Massachusetts, et a obtenu une maîtrise (M.Sc.) en épidémiologie à la *Harvard School of Public Health*. Elle est responsable de l'unité du groupe d'essais cliniques sur le lymphome, le myélome et le mélanome du *BC Cancer Vancouver*. Elle siège au comité consultatif scientifique de la *Lymphoma Research Foundation* et de Lymphome Canada. Elle est actuellement rédactrice en chef adjointe de la revue *Haematologica*. Les domaines de recherche de la D^{re} Savage comprennent les lymphomes périphériques à cellules T, le lymphome de Hodgkin et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, y compris la recherche chez les adolescents et les jeunes adultes, et l'étude des facteurs prédictifs de récurrence au système nerveux central dans le lymphome diffus à grandes cellules B.

Affiliation de l'autrice : Centre des cancers lymphoïdes et Division de l'oncologie médicale, *BC Cancer*, Vancouver, C.-B.

Nouvelles avancées dans le traitement de première ligne du lymphome de Hodgkin classique de stade avancé : une perspective canadienne

Jowon L. Kim, M.D.
Kerry J. Savage, M.D.

Introduction

Le lymphome de Hodgkin classique (LHc) est hautement guérissable, avec d'excellents résultats obtenus grâce à des décennies d'amélioration des traitements. Ces dernières années ont été marquées par un changement de paradigme dans la prise en charge des patients atteints d'une maladie de stade avancé, grâce à l'intégration de nouvelles thérapies dans le traitement de première ligne. La réduction des complications à long terme reste un objectif important, en particulier pour les patients adolescents et les jeunes adultes. Nous résumerons ici les derniers développements dans le traitement du LHc de stade avancé d'un point de vue canadien, en nous concentrant sur les essais cliniques récents qui ont redéfini le paysage thérapeutique.

Définition du LHc de stade avancé

La définition du stade avancé varie considérablement d'une ligne directrice à l'autre et d'un essai clinique à l'autre à travers le monde, ce qui peut avoir des répercussions sur le remboursement des thérapies ultérieurement. Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) définissent le stade avancé comme étant les stades 3 et 4, tandis que le *German Hodgkin Study Group* (GHSG) inclut également le stade 2B avec facteurs de risque (masse médiastinale importante > 0,33 du diamètre thoracique transversal maximal à la radiographie thoracique et/ou une maladie extranodale) (**Tableau 1**). Dans l'étude RATHL, le

stade avancé comprenait également le stade 2 à haut risque, défini comme un stade 2B ou 2A avec des caractéristiques défavorables (maladie volumineuse > 0,33 du diamètre transthoracique ou > 10 cm ailleurs; ≥ 3 régions ganglionnaires touchées)¹. Il en est de même dans l'essai de phase 3 AHOD1331 du *Children's Oncology Group* (COG) qui a évalué le brentuximab védotine (BV-AVEPC) en première intention avec l'ABVEPC (doxorubicine, bléomycine, vincristine, l'étoposide, la prednisone et la cyclophosphamide) chez des patients âgés de 2 à 21 ans atteints d'une maladie de stade avancé, y compris le stade 2B avec une masse médiastinale importante (> 0,33 du diamètre transthoracique maximal à la radiographie thoracique ou un agrégat ganglionnaire continu > 6 cm à d'autres endroits), mais en excluant le stade 3A². Enfin, au *BC Cancer*, nous définissons le stade avancé comme étant les stades 2B, 3, 4 et les stades 1 ou 2 avec une masse volumineuse (≥ 10 cm dans n'importe quelle dimension) ou une maladie jugée trop étendue pour être traitée par radiothérapie (RT).

Évolution des stratégies thérapeutiques pour le LHc avancé : de l'ABVD aux approches adaptées à la TEP

Pendant de nombreuses années, le traitement de première intention standard du LHc de stade avancé était le protocole de polychimiothérapie ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine). L'ABVD a démontré une grande efficacité, avec des taux de guérison approchant les 80 %, bien que des échecs puissent survenir chez 20 à 30 %

	EORTC/LYSA	GHSG	COG	NCCN	RATHL	BC Cancer
Stade précoce/limité						
Facteurs de risque	Une grosse masse médiastinale ^a , un âge ≥ 50 ans, une VSE élevée (> 50 mm/h sans symptômes B, > 30 mm/h avec symptômes B), une atteinte ≥ 4 régions ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme	Une grosse masse médiastinale ^b , une VSE élevée (> 50 mm/h sans symptômes B, > 30 mm/h avec symptômes B), une atteinte ≥ 3 régions ganglionnaires des 2 côtés du diaphragme		Une tumeur volumineuse ^d , une VSE élevée > 50 mm/h, des symptômes B, une atteinte ≥ 4 régions ganglionnaires	Une tumeur volumineuse ^d , une atteinte ≥ 3 régions ganglionnaires	
Précoce favorable	Stade 1-2 sans facteur de risque	Stade 1-2 sans facteur de risque	Stade 1A, 2A	Stade 1-2 sans facteur de risque		
Précoce défavorable	Stade 1-2 avec ≥ 1 facteur de risque	Stade 1-2A avec ≥ 1 facteur de risque, 2B avec VSE élevée ou ≥ 3 régions ganglionnaires ou les deux	Stade 1A/2A avec tumeur volumineuse ^e $\pm$ maladie extraganglionnaire (E), 1B/2B $\pm$ E, 3A $\pm$ volumineuse $\pm$ E	Stade 1-2 avec ≥ 1 facteur de risque		
Stade limité						Stade 1, 2A, non volumineuse (< 10 cm)
Stade avancé						
Avancé	Stade 3-4	Stade 2B avec grosse masse médiastinale et/ou maladie extraganglionnaire Stade 3-4	Stade 2B volumineuse ^e Stade 3B, 4	Stade 3-4	Stade 2A avec facteur de risque Stade 2B Stade 3-4	Stade 2B Tumeur volumineuse (≥ 10 cm) Stade 3-4

Tableau 1. Définitions des groupes de risque et de stade dans les essais cliniques et les lignes directrices pratiques pour le LHC; avec l'aimable autorisation de Jowon L. Kim, M.D. et Kerry J. Savage, M.D.

Symptômes B : fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids inexpliquée $> 10\%$ du poids initial en 6 mois.

Abréviations : **COG :** Children's Oncology Group; **EORTC :** European Organization for Research and Treatment of Cancer; **GHSG :** German Hodgkin Study Group; **LHC :** lymphome de Hodgkin; **LYSA :** Lymphoma Study Association; **NCCN :** National Comprehensive Cancer Network; **RATHL :** Risk-adapted therapy in Hodgkin lymphoma¹, **VSE :** vitesse de sédimentation globale.

a : rapport médiastin/thorax $> 0,35$;

b : rapport médiastin/thorax $> 0,33$;

c : masse médiastinale $> 0,33$ du diamètre thoracique, agrégat ganglionnaire extramédiastinal > 6 cm dans son diamètre transversal le plus long;

d : rapport médiastin/thorax $> 0,33$ ou > 10 cm ailleurs;

e : comprend également les rares cas de stade 1 avec masse volumineuse.

des patients et que la pneumopathie associée à la bléomycine reste une préoccupation^{1,3-9}. Le BEACOPP intensifié (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone) a démontré une amélioration de la survie sans progression (SSP), mais pas de la survie globale (SG) par rapport à l'ABVD. Ce protocole intensifié est associé à une toxicité à long terme, notamment un risque de cancers secondaires et une infertilité^{3,4}. Les premières études utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) ont suggéré que les patients présentant une TEP2 positive ont de mauvais résultats (SSP : 13 à 28 %) si le traitement ABVD est poursuivi^{8,10}. Ainsi, plusieurs études adaptées à la TEP ont examiné soit l'augmentation de la dose (c'est-à-dire vers un BEACOPP intensifié) en cas de TEP2 positive^{1,11,12}, soit la diminution de la dose (omission de la bléomycine de l'ABVD¹ et l'omission de la radiothérapie (RT) de consolidation chez les patients présentant une maladie volumineuse¹³⁻¹⁶) en cas de TEP2 négative. Une autre approche consiste à débiter le traitement avec un BEACOPP intensifié et en réduire l'intensité avec l'ABVD si la TEP2 est négative (étude AHL2011; **tableau 2**)¹⁷. Puisque l'étude RATHL a démontré une SSP comparable avec l'omission de la bléomycine guidée par la TEP2¹, cette pratique a été largement adoptée à l'échelle mondiale. Bien que des études ultérieures (principalement des analyses du monde réel) aient démontré une SSP plus élevée à 2-5 ans, comprise entre 38 et 64 %, chez les patients avec une TEP2 positive qui ont poursuivi le traitement ABVD¹⁸⁻²¹, l'augmentation de la dose guidée par TEP2 vers le BEACOPP intensifié semble entraîner une SSP plus grande de 60 à 66 % (avec des limites de comparaison entre les essais), mais avec une SG similaire^{11,12,22}. Ainsi, les pratiques varient en raison de l'incertitude quant aux bénéfices et des préoccupations liées à la toxicité du BEACOPP intensifié. L'utilisation du BEACOPP intensifié devrait toutefois diminuer grâce à l'amélioration de l'efficacité et de l'innocuité avec le protocole alternatif à base de brentuximab védotine, le BrECADD (brentuximab védotine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, dacarbazine et dexaméthasone) (**tableau 3**).

Intégration de nouveaux agents dans le traitement de première intention du LHC de stade avancé

Brentuximab védotine (BV)-AVD et autres schémas thérapeutiques de première intention contenant du BV

Le brentuximab védotine (BV), un conjugué anticorps-médicament ciblant le CD30, a initialement démontré son efficacité dans un essai pivot de phase II chez des patients atteints d'un LHC récidivant/réfractaire après une autogreffe de cellules souches (AGCS), avec un taux de réponse objective (TRO) de 75 % et un taux de réponse complète (RC) de 34 %²⁷. L'essai ECHELON-1 a comparé le BV-AVD (BV- doxorubicine, vinblastine et dacarbazine) à l'ABVD chez des patients âgés de 18 ans ou plus atteints d'un LHC de stade 3 ou 4⁷. La SSP modifiée, qui incluait l'utilisation d'un traitement ultérieur en cas de réponse incomplète (définie comme un score Deauville [D] de 3 à 5) par examen en aveugle, était supérieure pour le BV-AVD (SSP modifiée à 2 ans : 82,1 % vs 77,2 %; rapport des risques instantanés [RRI] : 0,77; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,6 à 0,98)²⁴. L'analyse des sous-groupes a cependant révélé que le bénéfice était limité aux patients atteints d'une maladie de stade 4, ce qui a conduit à une autorisation initiale limitée au stade 4 par Santé Canada et par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Après un suivi plus long, un bénéfice de SSP à 5 ans a toutefois été observé pour les stades 3 et 4 (82,2 % contre 75,3 %; RRI : 0,68; IC à 95 % : 0,53 à 0,87)¹⁸, et un bénéfice de SG à 6 ans a été démontré dans la population en intention de traiter (93,9 % contre 89,4 %; RRI : 0,59; IC à 95 % : 0,40 à 0,88)⁷. Cela a mené à une extension de l'approbation afin d'inclure les stades 3 par l'EMA en octobre 2023 et par l'Agence des médicaments du Canada (AMC) en septembre 2024. Au même moment, le traitement BV-AVEPC pour la population pédiatrique a été approuvé par l'AMC pour les enfants âgés de 2 à 21 ans².

D'autres traitements de première intention à base de BV ont démontré un bénéfice significatif chez les patients atteints d'une maladie de stade 2 à haut risque (**tableau 2**). L'essai clinique jalon de phase III HD21 du GHSG, a comparé le BrECADD au BEACOPP intensifié chez des patients âgés de

18 à 60 ans atteints d'un LHC de stade avancé. Les deux critères d'évaluation co-principaux (supériorité en termes d'innocuité/morbidité liée au traitement et non-infériorité en termes d'efficacité/SSP)²⁶. L'omission de la vincristine a permis d'utiliser une dose plus élevée de BV (1,8 mg/kg) dans ce régime par rapport au BV-AVD (1,2 mg/kg). À la suite des résultats de l'étude HD18, une modification du protocole a été apportée afin d'introduire un traitement guidé par la TEP2. Les patients devaient recevoir 4 cycles s'ils étaient négatifs à la TEP2 (D1-3) contre 6 cycles s'ils étaient positifs à la TEP2 (D4-5). Le statut de TEP2 négative était inférieur à celui observé dans d'autres essais (64 %), ce qui pourrait mettre en évidence une fréquence plus élevée de faux positifs avec ce protocole. Une radiothérapie de consolidation a été recommandée chez les patients qui présentaient une maladie résiduelle, soit une TEP-positive à la fin du traitement, et a été administrée à 15 % du groupe BEACOPP intensifié et à 14 % du groupe BrECADD. Le BrECADD a démontré une morbidité liée au traitement significativement plus faible (42 % contre 59 %; $p < 0,0001$), principalement due à une toxicité hématologique réduite. Bien que l'étude ait été conçue pour montrer la non-infériorité en termes de SSP, une SSP supérieure à 4 ans a été démontrée (94,3 % contre 90,9 %; $p = 0,035$), avec des SG similaires (98,6 % contre 98,2 %). Il faut préciser que les patients âgés de moins de 40 ans ont tiré le plus grand bénéfice (RRI : 0,53) du BrECADD, tout comme ceux atteints d'une maladie de stade 2 (RRI : 0,35), qui était probablement le stade prédominant dans ce groupe de patients plus jeunes. Le suivi de l'étude reste trop court pour évaluer les complications à long terme. Une récupération de la fonction gonadique, mesurée par les taux d'hormone folliculostimulante, a toutefois été observée chez 95 % des patientes traitées par BrECADD contre 72,5 % chez celles traitées par BEACOPP intensifié chez les femmes, et chez 86 % contre 39 % chez les hommes, respectivement. Des grossesses menées à terme ont été observées, avec 62 naissances chez 59 couples sous BrECADD et 46 naissances chez 40 couples sous BEACOPP intensifié. Le BrECADD est présentement à l'examen par l'AMC.

L'essai pédiatrique AHOD1331 a inclus des patients âgés de 2 à 21 ans atteints d'un LHC « à haut risque » (**tableau 2**), qui ont été randomisés pour recevoir 5 cycles de BV-AVEPC (BV remplaçant la bléomycine) ou d'ABVEPC standard².

Une RT de consolidation des sites atteints a été administrée aux patients présentant une masse médiastinale importante au moment du diagnostic, des « lésions à réponse lente » positives à la TEP2 (D4-5) et des lésions TEP-positives (D3-5) à la fin du traitement, ce qui a conduit 53 % et 57 % des patients à recevoir une RT dans les groupes BV et standard, respectivement. Une amélioration de la survie sans événement (SSE), un critère d'évaluation qui inclut le développement d'une néoplasie secondaire, a été observée à 3 ans avec des SSE de 92,1 % contre 82,5 % (RRI : 0,41; IC à 95 % : 0,25 à 0,67) en faveur du groupe BV, avec un bénéfice plus important observé dans les cas de maladie volumineuse de stade 2B (RRI : 0,09; IC à 95 % : 0,01 à 0,69).

Nivolumab (N)-AVD

Les cellules de Reed-Sternberg surexpriment fréquemment les ligands 1 (PD-L1) et 2 (PD-L2) de la mort cellulaire programmée, ce qui contribue à l'évasion immunitaire et les rend particulièrement sensibles au blocage de la protéine 1 (PD-1) de la mort cellulaire programmée. Les anticorps anti-PD-1 ont démontré une efficacité remarquable dans les cas réfractaires ou en rechute (TRO : 64 à 74 %, RC : 12 à 29 %), ce qui a conduit à des approbations du pembrolizumab et du nivolumab dans ce contexte^{27,28,30}. L'étude de phase III KEYNOTE-204 a confirmé une amélioration de la SSP (médiane de 13,2 vs 8,3 mois, $p = 0,003$) du pembrolizumab par rapport au BV dans le LHC récidivant ou réfractaire (y compris les patients « inadmissibles à une greffe », une définition qui inclut les patients présentant une réponse insuffisante au traitement de sauvetage pour ceux qui devaient subir une AGCS)³⁰.

L'essai jalon SWOG S1826, a comparé le nivolumab-AVD (N-AVD) au BV-AVD chez des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'un LHC de stades 3-4²⁵. Après un suivi médian de 2,1 ans, le N-AVD a démontré une SSP supérieure à celle du BV-AVD (SSP à 2 ans : 92 % vs 83 %; RRI : 0,45; IC à 95 % : 0,30 à 0,65) et des SG similaires (99 % vs 98 %). Il faut souligner que le N-AVD a montré une efficacité remarquable chez les patients âgés de plus de 60 ans, avec une SSP supérieure (89 % contre 64 %, $p = 0,001$) et une SG supérieure (96 % contre 85 %, $p = 0,005$) à 2 ans³¹. Le N-AVD a été mieux toléré et, bien qu'il y ait eu davantage de neutropénie de grade ≥ 3 (48 % contre 26 %), les taux de neutropénie fébrile étaient similaires, même si le facteur de stimulation

Essai	Définition de stade avancé	Groupes de traitement	Suivi médian	SSP	SG	Commentaires
Les études portant sur le traitement adapté à la TEP2						
RATHL ^{1,22} n = 1 201	Stade 2B-4, 2A avec facteur de risque	Après 2 ABVD : TEP2-nég (D1-3) : 4 ABVD vs 4 AVD	3,4 ans, 7,3 ans	Globale : SSP à 7 ans 78,2 % TEP2-nég : • SSP à 3 ans 85,7 % avec ABVD vs 84,4 % avec AVD • SSP à 7 ans 81 % avec ABVD vs 79,2 % avec AVD TEP2-pos : • SSP à 3 ans 67,5 % • SSP à 7 ans 65,9 %	Globale : SG à 7 ans 91,6 % TEP2-nég : • SG à 3 ans 97,2 % avec ABVD vs 97,6 % avec AVD • SG à 3 ans 93,2 % avec ABVD vs 93,5 % avec AVD TEP2-pos : • SG à 3 ans 87,8 % • SG à 7 ans 83,2 %	A conduit à la pratique généralisée d'abandonner la bléomycine en cas de TEP2 négative après ABVD. La pratique de l'intensification de la dose au BEACOPP guidée par TEP2 varie.
GITIL/FIL HD0607 ^{11,14} n = 782	Stade 2B-4 Âge 18 à 60 ans	Après 2 ABVD : TEP2-nég (D1-3) : 4 ABVD TEP2-pos (D4-5) : 4 BEACOPP [#]	3,6 ans, 5,9 ans	Globale : SSP à 3 ans 82 % TEP2-nég : • SSP à 3 ans 87 % • Volumineuse (> 5 cm) avec TEP2 fin traitement TEP-nég randomisation à RT vs sans RT : SSP à 6 ans 92 % avec RT vs 90 % sans RT (p = 0,48) TEP2-pos : • SSP à 3 ans 60 % (vs TEP2-nég, p < 0,001) • Selon score D, SSP à 3 ans 73 % avec D4 vs 35 % avec D5 (p < 0,001)	Globale : SG à 3 ans 82 % TEP2-nég : • SG à 3 ans 99 % • Volumineuse (> 5 cm) avec TEP2 fin traitement TEP-nég randomisation à RT vs sans RT : SG à 6 ans 99 % avec RT vs 98 % sans RT (p = 0,61) TEP2-pos : • SG à 3 ans 89 %	A établi que la RT de consolidation peut être omise chez les patients atteints d'une tumeur volumineuse (> 5 cm) traités par ABVD si la TEP2 et la TEP à la fin du traitement sont négatives. Le sous-groupe présentant une tumeur volumineuse « classique » > 10 cm n'a également montré aucun impact de l'omission de la RT. (À 6 ans : 89 % vs 86 %, p = 0,53).
AHL 2011 ^{17,23} n = 823	Stade 2B avec masse médiastinale importante (> 33 % du diamètre thoracique maximal), 2BE, 3, 4	Après 2 BEACOPP TEP2-nég (D1-3) : 4 BEACOPP vs 4 ABVD TEP2-pos (D4-5) : 4 BEACOPP	4,2 ans, 5,6 ans	TEP2-nég : • SSP à 5 ans 87,5 % avec 6 BEACOPP vs 86,7 % avec 2 BEACOPP + 4 ABVD (p = 0,67) TEP2-pos : • SSP à 5 ans : 68,2 %	TEP2-nég : • SG à 5 ans 97,7 % dans les 2 bras, p = 0,53 TEP2-pos : • SG à 5 ans : 92 %	A conduit certains centres à commencer le traitement par BEACOPP pendant 2 cycles, puis à passer à l'ABVD en cas de TEP2 négative.
Essais utilisant le brentuximab védotine ou le nivolumab en traitement de première intention						
ECHELON-1 ^{7,24} n = 1 334	LHc de stade 3-4 Âge ≥ 18 ans	6 cycles de BV-AVD vs ABVD	2,1 ans, 6,1 ans	Globale : • SSP à 2 ans 82,1 % avec BV-AVD vs 77,2 % avec ABVD (RRI : 0,77; IC à 95 % : 0,6 à 0,98) • SSP à 6 ans 82,3 % avec BV-AVD vs 74,5 % avec ABVD (RRI : 0,68; IC à 95 % : 0,53 à 0,86)	Globale : • SG à 2 ans 96,6 % avec BV-AVD vs 94,2 % avec ABVD (RRI : 0,73; IC à 95 % : 0,45 à 1,18) • SG à 6 ans 93,9 % avec BV-AVD vs 89,4 % avec ABVD (RRI : 0,59; IC à 95 % : 0,4 à 0,88)	BV-AVD approuvé par Santé Canada en 2017 pour le stade 4 (approuvé par l'AMC en 2020). Approuvé par l'AMC pour le stade 3 en 2024.

Essai	Définition de stade avancé	Groupes de traitement	Suivi médian	SSP	SG	Commentaires
GHSB HD21²⁸ n = 1 500	Stade 3-4, 2B avec facteurs de risque (masse médiastinale importante > 33 % du diamètre thoracique maximal), 2BE Âge 18 à 60 ans	4-6 cycles de BrECADD vs BEACOPPi Adapté à la TEP2, 4 cycles si TEP2-nég et 6 cycles si TEP2-pos (D4-5)	4 ans	Globale : SSP à 4 ans 94,3 % avec BrECADD vs 90,9 % avec BEACOPPi p = 0,035	Globale : SG à 4 ans 98,6 % avec BrECADD vs 98,2 % avec BEACOPPi	BrECADD a amélioré la morbidité liée au traitement. Bénéfice maximal de SSP chez les patients < 40 ans (RRI : 0,53) et stade 2B à haut risque (RRI : 0,35). BrECADD présentement à l'examen par l'AMC.
AHOD1331² n = 587	Stade 2B avec facteurs de risque (masse médiastinale importante > 33 % du diamètre thoracique maximal à la radiographie, ou masse extramédiastinale > 6 cm), 3B, 4 Âge 2 à 21 ans	5 cycles de BV-AVEPC vs ABVEPC standard Non adapté à la TEP intermédiaire	3,5 ans	Globale : SSE à 3 ans 92,1 % avec BV-AVEPC vs 82,5 % avec ABVEPC (p < 0,001)	Globale : SG à 3 ans 99,3 % avec BV-AVEPC vs 98,5 % avec ABVEPC	BV-AVEPC approuvé l'AMC en 2024 chez les patients âgés de 2 à 21 ans, 2B volumineuse, 3B, 4. Bénéfice maximal chez les patients 2B volumineux (RRI : 0,09).
SWOG S1826²⁵ n = 994	Stade 3-4 Âge ≥ 12 ans	6 cycles de N-AVD 2,1 ans vs BV-AVD Non adapté à la TEP intermédiaire	2,1 ans	Globale : SSP à 2 ans 92 % avec N-AVD vs 83 % avec BV-AVD (RRI : 0,45; IC à 95 % : 0,30 à 0,65)	Globale : SG à 2 ans 99 % avec N-AVD vs 98 % avec BV-AVD (RRI : 0,39; IC à 95 % : 0,15 à 1,03)	Le N-AVD est un nouveau standard pour les stades 3-4. Résultats remarquables chez les ≥ 60 ans. Extrapolé à une maladie précoce défavorable (avec RT) dans les lignes directrices du NCCN. Recommandation positive par l'AMC en juin 2025, le financement est approuvé.

Tableau 2. Essais cliniques sélectionnés dans le LHc avancé ayant entraîné des changements dans la pratique au Canada; avec l'aimable autorisation de Jowon L. Kim, M.D. et Kerry J. Savage, M.D.

: soit 6 cycles BEACOPP14 (si TEP-négative après 4 cycles) ou 4 cycles de BEACOPPi (si TEP-négative après 3 cycles). Sauvetage si la TEP intermédiaire est positive après avoir passé au BEACOPP.
Abréviations : **ABVD** : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine; **ABVEPC** : doxorubicine, bléomycine, vincristine, étoposide, prednisone, cyclophosphamide; **AMC** : agence des médicaments du Canada; **BEACOPPi** : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone intensifié; **BrECADD** : brentuximab védotine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, dacarbazine, dexaméthasone; **BV-AVD** : brentuximab védotine, doxorubicine, vinblastine, dacarbazine; **BV-AVEPC** : brentuximab védotine, doxorubicine, vincristine, étoposide, prednisone, cyclophosphamide; **IC** : intervalle de confiance; **N-AVD** : nivolumab, doxorubicine, vinblastine, dacarbazine; **NCCN** : National Comprehensive Cancer Network; **nég** : négative; **pos** : positive; **R** : rituxan; **RRI** : rapport des risques instantanés; **RT** : radiothérapie; **Score D** : Deauville; **SG** : survie globale; **SSE** : survie sans événement; **SSP** : survie sans progression; **TEP** : tomographie par émission de positons; **TEP2** : TEP intermédiaire après 2 cycles.

Essai	Suivi médian le plus long	Neuropathie périphérique	Neutropénie fébrile	Toxicité de grade ≥ 3	Mortalité liée au traitement	Arrêt du traitement en raison des toxicités	Cancers secondaires	Résultats de grossesse/fertilité
RATHL ^{1,22}	7,3 ans	Non rapporté	5 % avec ABVD, 2 % avec AVD, 17 % avec BEACOPP (G-CSF obligatoire)	69 % avec ABVD, 65 % avec AVD, 81 % avec BEACOPP	0,9 % avec ABVD, 0 % avec AVD, 2 % avec BEACOPP _i	Non rapporté	Cancers secondaires à 7 ans : 5,1 % avec ABVD, 5,8 % avec AVD, 2,5 % avec BEACOPP _i LMA/SMD secondaire : non observé	Non rapporté
GITIL/FIL HD0607 ^{11,14}	5,9 ans	Non rapporté	Non rapporté	Hématologiques : 76 % avec BEACOPP vs 30 % avec ABVD Infections : 10 % avec BEACOPP vs 1 % avec ABVD Toxicité pulmonaire : 1 % avec BEACOPP vs 2 % avec ABVD	< 1 %	Non rapporté	Cancers secondaires : aucun après un suivi de 3,6 ans, 2 % après un suivi de 5,9 ans chez les patients présentant une MGI (tous ont reçu une RT) LMA/SMD secondaire : non observé	Non rapporté
AHL 2011 ^{17,23}	5,6 ans	23 % dans le bras standard vs 22 % dans le bras adapté à la TEP	35 % dans le bras standard vs 23 % dans le bras adapté à la TEP (G-CSF obligatoire avec le BEACOPP _i)	Neutropénie : 87 % avec le bras standard vs 90 % avec le bras adapté à la TEP Anémie : 69 % avec le bras standard vs 28 % avec le bras adapté à la TEP Thrombocytopénie : 66 % avec le bras standard vs 40 % avec le bras adapté à la TEP Infections : 22 % avec le bras standard vs 11 % avec le bras adapté à la TEP	1 % dans le bras standard vs < 1 % dans le bras adapté à la TEP	7 % dans le bras standard vs < 1 % dans le bras adapté à la TEP	Cancers secondaires : 3,2 % dans le bras standard vs 2,2 % dans le bras adapté à la TEP LMA secondaire : 1 % dans le bras standard vs 0,5 % dans le bras adapté à la TEP Grossesses : 8,5 % avec 6 BEACOPP _i , 12,5 % avec 2 BEACOPP _i + 4 ABVD Usage de technologie de procréation assistée : 20,5 % avec 6 BEACOPP _i vs 10,8 % avec 2 BEACOPP _i + 4 ABVD	

Essai	Suivi médian le plus long	Neuropathie périphérique	Neutropénie fébrile	Toxicité de grade ≥ 3	Mortalité liée au traitement	Arrêt du traitement en raison des toxicités	Cancers secondaires	Résultats de grossesse/fertilité
ECHELON-1 ²⁴	6,1 ans	29 % avec BV-AVD vs 17 % avec ABVD	El graves de neutropénie fébrile, sepsis ou infections : 24 % avec BV-AVD (G-CSF obligatoire) vs 9 % avec ABVD	83 % avec BV-AVD vs 66 % avec ABVD	1 % dans les 2 groupes	13 % avec BV-AVD vs 16 % avec ABVD	Cancers secondaires : 3,5 % avec BV-AVD vs 4,9 % avec ABVD LMA/SMD secondaire : 2 dans chaque groupe	Grossesses : 114/82 couples avec BV-AVD et 81/61 couples avec ABVD
GHSB HD21 ²⁶	4 ans	43 % avec BrECADD vs 53 % avec BEACOPPi	28 % avec BrECADD vs 21 % avec BEACOPPi	Neutropénie fébrile : 28 % avec BrECADD vs 21 % avec BEACOPPi Infections : 20 % avec BrECADD vs 19 % avec BEACOPPi Toxicité aux organes de grade ≥ 3 : 19 % avec BrECADD vs 17 % avec BEACOPPi El hématologiques de grade 4 ou infection : 31 % avec BrECADD vs 52 % avec BEACOPPi	Mortalité liée au traitement : < 1 % dans les 2 groupes Morbidité liée au traitement : 42 % avec BrECADD vs 59 % avec BEACOPPi $p < 0,0001$	2 % avec BV vs 18 % avec vincristine	Cancers secondaires : 3 % avec BrECADD vs 2 % avec BEACOPPi LMA/SMD secondaire : < 1 % avec BrECADD, 1 % avec BEACOPPi	Récupération de la fonction gonadique (taux de FSH) : 95 % avec BrECADD vs 72,5 % avec BEACOPPi chez les femmes; 86 % avec BrECADD vs 39 % avec BEACOPPi chez les hommes Grossesses menées à terme : 62/59 avec BrECADD, 46/40 avec BEACOPPi
AHOD1331 ²	3,5 ans	Grade ≥ 2 : 19 % dans les 2 groupes	31 % avec BV-AVEPC vs 33 % avec ABVEPC	74 % avec BV-AVEPC vs 68 % avec ABVEPC	Aucune	Non rapporté Modifications posologiques : 13 % avec BV-AVEPC vs 23 % avec ABVEPC	Cancers secondaires : 1 dans chaque groupe (< 1 %) LMA secondaire : 1 dans le bras BV-AVEPC	Non rapporté

Essai	Suivi médian le plus long	Neuropathie périphérique	Neutropénie fébrile	Toxicité de grade ≥ 3	Mortalité liée au traitement	Arrêt du traitement en raison des toxicités	Cancers secondaires	Résultats de grossesse/fertilité
SWOG S1826 ²⁵	2,1 ans	29 % avec N-AVD vs 56 % avec BV-AVD	Neutropénie fébrile : 6 % avec N-AVD vs 7 % BV-AVD (G-CSF obligatoire) Neutropénie : 56 % avec N-AVD vs 34 % BV-AVD Utilisation du G-CSF : 56 % avec N-AVD (non obligatoire) vs 97 % avec BV-AVD (obligatoire) Sepsis : 2 % avec N-AVD vs 3 % BV-AVD	Neutropénie fébrile : 6 % avec N-AVD vs 7 % avec BV-AVD Infections : 2 % avec N-AVD vs 3 % avec BV-AVD Neuropathie : 1 % avec N-AVD vs 8 % avec BV-AVD Augmentation de la fonction hépatique : 7 % avec N-AVD vs 8 % avec BV-AVD RIMI possibles (tous les grades) : Anomalies de la thyroïde : 10 % avec N-AVD vs < 1 % avec BV-AVD Eruptions cutanées : 15 % dans les 2 groupes Augmentation de la fonction hépatique : 38 % avec N-AVD vs 76 % avec BV-AVD	< 1 % avec N-AVD vs 1 % avec BV-AVD	9 % avec nivolumab vs 22 % avec BV	Non rapporté	Non rapporté

Tableau 3. Résultats de l'innocuité dans les essais sur le LHC de stade avancé; avec l'aimable autorisation de Jowon L. Kim, M.D. et Kerry J. Savage, M.D.

Abréviations : **ABVD** : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine; **ABVEPC** : doxorubicine, bléomycine, vincristine, étoposide, prednisone, cyclophosphamide; **AMC** : agence des médicaments du Canada; **BEACOPP** : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone intensifié; **BrECADD** : brentuximab védotine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, dacarbazine, dexaméthasone; **BV** : brentuximab védotine; **BV-AVD** : brentuximab védotine, doxorubicine, vinblastine, dacarbazine; **BV-AVEPC** : brentuximab védotine, doxorubicine, vincristine, étoposide, prednisone, cyclophosphamide; **EI** : effets indésirables; **G-CSF** : facteur de stimulation des colonies de granulocytes; **IC** : intervalle de confiance; **LMA** : leucémie myéloïde aiguë; **N-AVD** : nivolumab, doxorubicine, vinblastine, dacarbazine; **RIMI** : réaction indésirable à médiation immunitaire; **RRI** : rapport des risques instantanés; **RT** : radiothérapie; **SG** : survie globale; **SMD** : syndrome myélodysplasique; **SSP** : survie sans progression; **TEP** : tomographie par émission de positons.

des colonies de granulocytes (G-CSF) n'était pas obligatoire dans le groupe N-AVD (bien que nous recommandions son utilisation dans cette tranche d'âge). Dans l'ensemble, les réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) ont été faibles, l'hypo/hyperthyroïdie attendue étant plus fréquente dans le groupe N-AVD. La RT de consolidation des lésions résiduelles métaboliquement actives était autorisée si l'intention était préétablie, mais n'était pas obligatoire. D'excellents résultats ont été observés avec la quasi-élimination du recours à la RT de consolidation (0,7 % quel que soit le groupe). La réduction au minimum du recours à la RT revêt une importance particulière chez les patients adolescents et les jeunes patients, chez lesquels les cancers secondaires et les maladies cardiaques restent une préoccupation. Le N-AVD figure désormais dans les lignes directrices du NCCN pour les maladies de stades 3 et 4. Les lignes directrices du NCCN incluent également le N-AVD (adapté de l'étude de phase 2 NIVAH32) et le BV-AVD (adapté de l'étude de phase 2 BREACH³³) pour 4 cycles en association avec la RT, comme options thérapeutiques pour le LHc de stade 1/2 défavorable³³. Un suivi plus long est nécessaire pour confirmer la durabilité de la réponse, les effets secondaires à long terme et l'impact sur la fertilité. Le N-AVD a récemment reçu une recommandation positive de l'AMC (juin 2025) pour une utilisation chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'un LHc de stades 3 et 4. Au moment de la rédaction du présent document, l'AMC a approuvé l'inclusion des patients de stade 2 à haut risque en plus des indications de stade 3 et 4. Le financement du N-AVD a été approuvé par l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP), les provinces déployant leurs programmes au cours des prochains mois.

Les patients âgés atteints de LHc

Les patients âgés atteints d'un LHc avancé ont obtenu des résultats inférieurs avec les traitements conventionnels, en raison d'une toxicité plus élevée et d'une biologie tumorale plus résistante aux traitements³⁵. Dans un sous-groupe de patients âgés (≥ 60 ans) de l'essai ECHELON-1, bien que cette comparaison n'ait pas été prévue, aucune amélioration de la SSP n'a été observée avec le BV-AVD (SSP à 5 ans de 67,1 % avec le BV-AVD contre 61,6 % avec l'ABVD, $p = 0,44$). Le BV-AVD a été associé à une augmentation des neuropathies de grades ≥ 3 (18 % contre 3 %),

des neutropénies fébriles (37 % contre 17 %) et des modifications de dose (80 % contre 71 %)³⁶. Des études ont suggéré que les patients atteints de LH âgés de ≥ 70 ans ont des résultats particulièrement mauvais³⁵. Une étude de phase 2 sur l'administration séquentielle de BV et d'AVD (c'est-à-dire BV x 4, AVD x 6, BV x 2) chez des patients > 60 ans a démontré une amélioration des résultats (SSP à 2 ans : 84 %, SG : 93 %) et une tolérance comparable aux attentes historiques. La durée du traitement est cependant longue et la neuropathie reste préoccupante^{35,37,38}. Les résultats préliminaires d'une étude de phase 2 évaluant le BrECADD chez des patients âgés de 61 à 75 ans, avec un suivi médian de près de 2 ans, ont montré des résultats très encourageants (SSP à 2 ans : 91,5 %) et aucun décès lié au traitement, bien qu'une neutropénie fébrile soit survenue chez 54 % des patients³⁹. Ce protocole est par contre peu susceptible de supplanter le N-AVD, compte tenu de l'excellente tolérabilité et de l'avantage en termes de SG par rapport au BV-AVD démontrés chez les patients âgés observés dans l'étude SWOG1826³¹. Le traitement a été beaucoup mieux toléré dans le groupe N-AVD, avec moins d'arrêts (14 % contre 55 %), de neutropénie fébrile (12 % contre 19 %; malgré l'administration obligatoire de G-CSF avec le BV-AVD), d'infections (18 % contre 34 %) et de neuropathie (33 % contre 68 %), ce qui a également permis de l'administrer à des patients âgés de plus de 80 ans^{31,40}. Avec un suivi encore plus long, des résultats similaires ont été observés dans une autre étude de phase 2 sur le N-AVD dans ce groupe d'âge (SSP à 3 ans de 79 %, SG de 97 %)⁴¹.

Paysage canadien

Le N-AVD bénéficie désormais de l'aval de l'AMC et les négociations de financement sont terminées. Certaines provinces peuvent déjà accéder à ce traitement pour les patients à un stade avancé et, heureusement, les patients de stade 2 à haut risque ont également été inclus. Une étude récente du *BC Cancer* suggère que cela est très pertinent le groupe des adolescents et jeunes adultes également, car ces patients présentent souvent une maladie de stade 2 à haut risque et, lorsqu'ils sont traités par ABVD, ont des résultats similaires à ceux des stades 3 et 4, et ont recours plus fréquemment à la radiothérapie en raison d'une réponse incomplète⁴². Le BrECADD est toujours en cours d'examen par l'AMC, mais compte tenu du niveau de preuve,

il sera également un traitement disponible pour les patients. Une question reste en suspens : existe-t-il un groupe à très faible risque pour lequel l'ABVD seul (approche RATHL) donne d'excellents résultats, compte tenu du risque de réactions indésirables à médiation immunitaire chroniques associées aux inhibiteurs PD1 observées dans le mélanome⁴³?

Les nouveaux défis comprendront la personnalisation du choix thérapeutique, la gestion des nouvelles toxicités, la séquence des traitements chez les patients présentant une récurrence après des traitements de première ligne innovants et la garantie d'un accès équitable. Comme il a été démontré que les inhibiteurs PD-1 agissent en synergie avec d'autres traitements, il peut y avoir une réinduction de la réponse en cas de rechute⁴⁴. Les schémas thérapeutiques à base de BV peuvent également être intéressants dans ce contexte. Au Canada, le GDP est la seule association approuvée chez les patients admissibles à une greffe. Une étude randomisée de phase II menée par le Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG) compare actuellement le GDP au BV-pembrolizumab (NCT05180097). Le raffinement de l'évaluation intermédiaire conventionnelle de la réponse basée sur la TEP avec l'évaluation de l'ADN tumoral circulant peut aider à sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'une approche plus intensive ou qui pourraient bénéficier d'une durée de traitement plus courte⁴⁵. Les oncologues et les décideurs politiques canadiens sont confrontés à des décisions complexes, mais passionnantes pour affiner davantage le traitement du LHc de stade avancé.

Autrice correspondante

Kerry J. Savage, M.D.

Courriel : ksavage@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers

J. L. K. : Aucune à déclarer.

K. S. : Aucune à déclarer.

Références

1. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså 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.
2. Castellino SM, Pei Q, Parsons SK, Hodgson D, McCarten K, Horton T, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy in pediatric high-risk Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(18):1649–60.
3. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):805–11.
4. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011;365(3):203–12.
5. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N, Mammi C, Ilariucci F, et al. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1175–81.
6. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Randomized Phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013;31(6):684–91.
7. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-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.
8. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica.* 2014;99(6):1107–13.
9. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med.* 2013;54(5):683–90.
10. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3746–52.
11. Gallamini A, Tarella C, Viviani S, Rossi A, Patti C, Mulé A, et al. early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(5):454–62.

12. Stephens DM, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019;134(15):1238–46.
13. Ricardi U, Levis M, Evangelista A, Gioia DM, Sacchetti GM, Gotti M, et al. Role of radiotherapy to bulky sites of advanced Hodgkin lymphoma treated with ABVD: final results of FIL HD0801 trial. *Blood Adv*. 2021;5(21):4504–14.
14. Gallamini A, Rossi A, Patti C, Picardi M, Romano A, Cantonetti M, et al. Consolidation radiotherapy could be safely omitted in advanced Hodgkin lymphoma with large nodal mass in complete metabolic response after ABVD: final analysis of the randomized GITIL/FIL HD0607 trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3905–13.
15. LaCasce AS, Dockter T, Ruppert AS, Kostakoglu L, Schöder H, Hsi E, et al. positron emission tomography-adapted therapy in bulky stage I/II classic Hodgkin lymphoma: CALGB 50801 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2022;41(5):1023–34.
16. Kim JL, Villa D, Tonseth RP, Gerrie AS, Wilson D, Benard F, et al. Long-term follow-up of bulky classic Hodgkin lymphoma managed with ABVD and PET-guided RT demonstrates excellent outcomes in PET-negative cases. *Br J Haematol*. 2025;206(1):167–71.
17. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):202–15.
18. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(6):e410–21.
19. Zheng S, Gupta K, Goyal P, Nakajima R, Michaud L, Batlevi CL, et al. outcomes of patients with positive interim positron emission tomography (PET) continuing ABVD in the clinical setting. *Cancers*. 2023;15(6):1760.
20. Hamid MS, Rutherford SC, Jang H, Kim S, Patel K, Bartlett NL, et al. outcomes among classical Hodgkin lymphoma patients after an interim PET scan: a real-world experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(7):e435–42.
21. Kim JL, Villa D, Tonseth RP, Gerrie AS, Wilson D, Benard F, et al. Evaluation of long-term outcomes in advanced stage classic Hodgkin lymphoma treated with ABVD using a PET-guided strategy. *HemaSphere*. 2025;9(S1):1135–6.
22. Luminari S, Fossa A, Trotman J, Molin D, d'Amore F, Enblad G, et al. long-term follow-up of the response-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):13–8.
23. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. Positron emission tomography-driven strategy in advanced Hodgkin lymphoma: prolonged follow-up of the AHL2011 Phase III Lymphoma Study Association study. *J Clin Oncol*. 2022;40(10):1091–101.
24. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331–44.
25. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, Li H, Rutherford SC, Evens AM, et al. Nivolumab+AVD in advanced-stage classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2024;391(15):1379–89.
26. 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.
27. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2125–32.
28. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm Phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1428–39.
29. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183–9.
30. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):512–24.
31. Rutherford SC, Li H, Herrera AF, LeBlanc M, Ahmed S, Davison K, et al. Nivolumab-AVD Versus brentuximab vedotin-AVD in older patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma enrolled on S1826. *J Clin Oncol*. 2025;0(0):JCO-25-00204.
32. Bröckelmann PJ, Bühnen I, Meissner J, Trautmann-Grill K, Herhaus P, Halbsguth TV, et al. Nivolumab and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final analysis of the randomized German Hodgkin Study Group Phase II NIVAHL trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1193–9.
33. Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, Casasnovas RO, Gac AC, Bonnet C, et al. Brentuximab vedotin plus AVD for first-line treatment of early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma (BREACH): a multicenter, open-label, randomized, phase II trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):327–35.
34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Hodgkin lymphoma. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2025 [cited 2025 Jun 19]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1439>
35. 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.
36. 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*. 2021;107(5):1086–94.
37. Evens AM, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, et al. The efficacy and tolerability of ABVD and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American Intergroup Trial E2496. *Br J Haematol*. 2013;161(1):76–86.
38. 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.
39. Ferdinandus J, Kaul H, Fosså A, Hüttmann A, Keil F, Ko YD, et al. PET-guided brexadi in older patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: results of the phase 2 part of the GHSG HD21 trial. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):568.
40. 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;142:181.
41. Torka P, Feldman T, Savage KJ, Ganesan N, Drill E, Hancock H, et al. Phase II Trial of Nivolumab Plus Doxorubicin, Vinblastine, Dacarbazine as Frontline Therapy in Older Adults With Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025 Mar 10;43(8):985–93.
42. Kim JL, Villa D, Gerrie AS, Tonseth RP, Wilson D, Benard F, et al. Adolescent/ young adult (aya) patients with high-risk stage 2 classic Hodgkin lymphoma have similar outcomes to stage 3 or 4 with 6 cycles of ABVD chemotherapy. *Hematol Oncol*. 2025;43(S3):e128_70093.
43. Patrinely JR Jr, Johnson R, Lawless AR, Bhave P, Sawyers A, Dimitrova M, et al. Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma. *JAMA Oncol*. 2021 May 1;7(5):744–8.
44. Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, Johnson NA, Brice P, Radford J, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2023 Sep 7;142(10):878–86.
45. Paczkowska J, Kaszkowiak M, LeBlanc M, Stewart C, Herrera AF, Fernando del Castillo JC, et al. Prognostic value of circulating tumor DNA in patients with advanced stage classic Hodgkin lymphoma treated on Swog S1826. *Hematol Oncol*. 2025;43(S3):e21_70093.