

JUILLET 2012

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Lymphomes de Hodgkin

Questions d'actualité

RAPPORT INTÉGRAL

COLLECTION

Avis & Recommandations

PLACE DE LA TEP-FDG

ACTUALITÉS SUR LE TRAITEMENT
DES FORMES LOCALISÉES
ET DISSÉMINÉES

FORMES PÉDIATRIQUES

SUIVI DES PATIENTS

DESTINÉ À L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Agence sanitaire et scientifique de référence dédiée au cancer, **l'Institut National du Cancer** stimule, soutient et met en œuvre une politique coordonnée de lutte contre la maladie. Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'INCa regroupe environ 150 collaborateurs en quatre entités opérationnelles : Recherche et innovation, Santé publique et soins, Recommandations et qualité de l'expertise, Communication et information.

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013

MESURE 19 :

Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades atteints de cancer

La Société française d'hématologie (SFH), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), la Société française des cancers de l'enfant (SFCE), la Société française de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire (SFMN), la Société française de pathologie (SFP), la Société française de radiologie (SFR), le Collège de médecine générale (CMG) et l'association France lymphome espoir ont pris part à ce travail dans la constitution du groupe de travail et l'identification des relecteurs.

Les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

Le rapport intégral et le document de synthèse (abrégé) sont téléchargeables sur www.e-cancer.fr



L'Institut National du Cancer reçoit le soutien financier d'Unicancer pour la conduite de son programme de recommandations



Ce document doit être cité comme suit : © *Lymphomes de Hodgkin - Questions d'actualités - Rapport intégral*
Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.

La recommandation professionnelle sur les lymphomes de Hodgkin, questions d'actualité, a été élaborée, en 2012, par l'Institut national du cancer (INCa) qui en détient les droits. Sa réutilisation est possible dès lors qu'elle entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 et qu'elle en respecte les conditions (absence d'altération, de dénaturation de son sens et mention de la source et de la date de sa dernière mise à jour).

TABLE DES MATIÈRES

1.	CONTEXTE ET OBJECTIF	5
2.	MÉTHODE.....	7
3.	ARGUMENTAIRE	11
	Intitulé de la question 1	
	La TEP-FDG doit-elle être un des examens de référence du bilan initial d'extension d'un lymphome de Hodgkin ?.....	11
	Intitulé de la question 2	
	Formes localisées sus-diaphragmatiques sans facteur de risque : quel est le protocole optimal de chimiothérapie (nombre de cycles) et de radiothérapie (doses) ? Peut-on définir une population de patients pour laquelle une chimiothérapie seule pourrait être recommandée ?	14
	Intitulé de la question 3	
	Formes localisées sus-diaphragmatiques avec au moins un facteur de risque : quelle population pourrait bénéficier d'une chimiothérapie seule, sans irradiation ?	19
	Intitulé de la question 4	
	Formes disséminées : quel est le protocole de référence de chimiothérapie initiale (ABVD <i>versus</i> BEACOPP renforcé) ?	23
	Intitulé de la question 5	
	Formes disséminées : existe-t-il un bénéfice de la radiothérapie en cas de réponse partielle à la chimiothérapie ?	27
	Intitulé de la question 6	
	Dans le traitement des formes de l'enfant et de l'adolescent, existe-t-il une indication pour une chimiothérapie seule, sans irradiation ?	30
	Intitulé de la question 7	
	Évaluation précoce de la réponse : existe-t-il une indication à la réalisation d'une TEP-FDG en cours de traitement initial ?	35
	Intitulé de la question 8	
	Évaluation de la réponse : existe-t-il une indication à la réalisation d'une TEP-FDG en fin de traitement initial ?	39
	Intitulé de la question 9	
	Quelles sont les modalités du suivi sur les premières années et à long terme ?	43
4.	TABLEAUX DE DONNÉES.....	56
5.	CLASSIFICATIONS.....	76
6.	RECOMMANDATIONS DE LA SFCE.....	78
7.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	87
8.	RÉSULTATS DE LA RELECTURE	93
9.	GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION	95
10.	RELECTEURS	96

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Lymphome de Hodgkin - Fréquence et survie par stade	5
Tableau 2. Niveaux de preuve	9
Tableau 3. Intérêt de la TEP-FDG dans le bilan d'extension préthérapeutique - Conclusions et niveaux de preuve	13
Tableau 4. Modalités du traitement combiné - Conclusions et niveaux de preuve	16
Tableau 5. Chimiothérapie exclusive - Conclusions et niveaux de preuve	16
Tableau 6. Facteurs de risque et groupes thérapeutiques	17
Tableau 7. Impact de l'addition de la radiothérapie - Conclusions et niveaux de preuve	20
Tableau 8. Facteurs de risque et groupes thérapeutiques	21
Tableau 9. Impact du protocole de chimiothérapie initiale - Conclusions et niveaux de preuve	25
Tableau 10. Impact de l'addition de la radiothérapie - Conclusions et niveaux de preuve	29
Tableau 11. Bénéfices de la radiothérapie - Conclusions et niveaux de preuve	32
Tableau 12. Intérêt de la TEP-FDG dans l'évaluation en cours de traitement initial - Conclusions et niveaux de preuve	36
Tableau 13. Intérêt de la TEP-FDG dans l'évaluation en fin de traitement - Conclusions et niveaux de preuve	41
Tableau 14. Classement des principales localisations selon l'excès de risque absolu	45
Tableau 15. Facteurs de risque et évolution du risque au cours du temps - Synthèse	47
Tableau 16. Evolution du risque de survenue de pathologies cardiovasculaires	48
Tableau 17. Evolution du risque d'hypothyroïdie	50
Tableau 18. Détection d'une rechute – Recommandations internationales	50
Tableau 19. Détection d'un second cancer – Recommandations internationales	51
Tableau 20. Détection des autres principales toxicités – Recommandations internationales	52
Tableau 21. Facteurs de risque des principales complications	53
Tableau 22. Caractéristiques des études retenues	56
Tableau 23. Evaluation ganglionnaire	56
Tableau 24. Evaluation extraganglionnaire	57
Tableau 25. Evaluation ganglionnaire par aire	58
Tableau 26. Evaluation extraganglionnaire par organe	59
Tableau 27. Impact de la diminution du nombre de cycles d'ABVD	59
Tableau 28. Impact de la diminution de la dose d'irradiation des territoires atteints	59
Tableau 29. Caractéristiques des essais randomisés CALGB 7751 et Mexico B2H031	60
Tableau 30. Impact de l'addition de la radiothérapie	60
Tableau 31. Caractéristiques des études retenues	61
Tableau 32. Impact des modalités thérapeutiques de la chimiothérapie initiale – Essais randomisés	62
Tableau 33. Impact des modalités thérapeutiques de la chimiothérapie initiale – Méta-analyse	62
Tableau 34. Impact du protocole de chimiothérapie initiale sur le taux de réponse complète en fin de traitement – Essais randomisés	63
Tableau 35. Toxicités aiguës sévères (grade OMS III ou IV) – Essais randomisés	64
Tableau 36. Toxicités aiguës sévères (grade OMS III ou IV) – Méta-analyse	65
Tableau 37. Caractéristiques des études retenues	65
Tableau 38. Impact de la radiothérapie en cas de réponse partielle à la chimiothérapie initiale	66
Tableau 39. Caractéristiques des essais inclus	67
Tableau 40. Efficacité comparée : traitement combiné <i>versus</i> chimiothérapie seule	68
Tableau 41. Efficacité d'une radiothérapie complémentaire en cas de rémission complète à la chimiothérapie	68
Tableau 42. Caractéristiques des études retenues	69
Tableau 43. Performances de la TEP-FDG	70
Tableau 44. Valeur pronostique de la TEP-FDG sur la survie	71
Tableau 45. Caractéristiques des études retenues	72
Tableau 46. Performances de la TEP-FDG	74
Tableau 47. Valeur pronostique de la TEP-FDG sur la survie	75

1. Contexte et objectif

Avec 1 840 nouveaux cas estimés en 2011, le lymphome de Hodgkin est une maladie peu fréquente¹. Sa courbe de fréquence est bimodale avec un surcroît d'incidence observé dans la population adulte jeune (entre 20 et 30 ans) et la population plus âgée (entre 70 et 80 ans).

Tableau 1. Lymphome de Hodgkin - Fréquence et survie par stade²

Formes	Fréquence au diagnostic	Survie relative à 5 ans
Formes localisées	18 %	89,8 %
Formes localement avancées	41 %	90,4 %
Formes disséminées	36 %	73,7 %
Formes non déterminées	5 %	82,2 %
Toutes formes	100 %	83,9 %

Les progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer le pronostic des patients avec une survie relative à 5 ans de près de 84 % toutes formes confondues (cf. tableau 1). En revanche, les traitements exposent à un risque important de complications sur le long terme et un surrisque de mortalité, en particulier chez les patients les plus jeunes. Les données les plus récentes tendent à montrer l'intérêt d'une réduction de l'intensité des traitements dans cette pathologie, et plaideraient en faveur d'une stratégie de prise en charge ciblée au plus près des différents profils de patients.

Face à ces nouveaux enjeux, ce projet de recommandations sur les lymphomes de Hodgkin a ciblé 9 questions cliniques d'actualité pour lesquelles la diffusion d'un état des lieux des connaissances et de recommandations nationales semble importante dans une perspective d'amélioration de la qualité des soins de ces patients en France.

Les recommandations présentées dans ce rapport n'incluent pas le cas particulier des lymphomes de Hodgkin nodulaires à prédominance lymphocytaire.

1 Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011, Francim, HCL, INCa, InVS. Rapport technique, juin 2011. disponible à l'adresse suivante : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>

2 Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, poster to the SEER web site, 2011.

Les recommandations portent sur les questions suivantes :

- Bilan préthérapeutique
 - ✓ La TEP-FDG doit-elle être un des examens de référence du bilan d'extension initial d'un lymphome de Hodgkin ?
- Prise en charge thérapeutique
 - ✓ Formes localisées sus-diaphragmatiques sans facteur de risque : quel est le protocole optimal de chimiothérapie (nombre de cycles) et de radiothérapie (doses) ? Peut-on définir une population de patients pour laquelle une chimiothérapie seule pourrait être recommandée ?
 - ✓ Formes localisées sus-diaphragmatiques avec au moins un facteur de risque : quelle population pourrait bénéficier d'une chimiothérapie seule, sans irradiation ?
 - ✓ Formes disséminées : quel est le protocole de référence de chimiothérapie initiale (ABVD *versus* BEACOPP renforcé) ?
 - ✓ Formes disséminées : existe-t-il un bénéfice de la radiothérapie en cas de réponse partielle à la chimiothérapie ?
 - ✓ Dans le traitement des formes de l'enfant et de l'adolescent, existe-t-il une indication pour une chimiothérapie seule, sans irradiation ?
- Évaluation de la réponse
 - ✓ Existe-t-il une indication à la réalisation d'une TEP-FDG en cours de traitement initial ?
 - ✓ Existe-t-il une indication à la réalisation d'une TEP-FDG en fin de traitement initial ?
- Suivi
 - ✓ Quelles sont les modalités du suivi sur les premières années et à long terme ?

2. Méthode

2.1. Organisation de l'expertise

2.1.1. Constitution du groupe de travail

Ces recommandations nationales ont été produites en collaboration avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des patients atteints de lymphome de Hodgkin (cf. chapitre 9. Groupe de travail et coordination). Les experts de ce groupe de travail externe ont été nommés par l'INCa sur proposition des sociétés savantes sollicitées.

2.1.2. Dispositif de prévention des conflits d'intérêts

Tous les experts ont rempli une déclaration publique d'intérêts, analysée selon la grille de dépistage prévue par l'INCa³.

Pour garantir l'indépendance de l'expertise produite, l'INCa a prévu la mise en œuvre des dispositions suivantes :

- mise à disposition de tous les membres du groupe de travail d'une synthèse des déclarations des uns et des autres afin de favoriser la transparence ;
- distribution de la charte de déontologie et rappel des règles déontologiques ;
- mise en vigilance du coordonnateur scientifique et de l'équipe projet INCa dans l'animation des débats ;
- concertation publique *via* la relecture nationale ;
- en cas de risque de conflit(s) majeur(s) identifié(s) d'un participant pour une question traitée, les dispositions suivantes ont été prises :
 - ✓ non-participation à la sélection bibliographique ;
 - ✓ exclusion des débats ;
 - ✓ non-participation à la formulation des recommandations ;
 - ✓ non-participation à l'intégration des commentaires issus de la relecture nationale.

³ Le dispositif de prévention des conflits d'intérêt et les déclarations d'intérêt sont disponibles à l'adresse suivante : http://www.e-cancer.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=3193&Itemid=2569

2.2. Identification des questions d'actualité traitées

Les questions ont été identifiées selon une méthode associant un recueil des besoins auprès des professionnels, une identification des sujets d'actualité par analyse des publications récentes et l'expertise du groupe de travail.

2.2.1. Identification de l'actualité

❖ Publications scientifiques récentes et bibliométrie

Afin d'identifier les sujets d'actualité sur le lymphome de Hodgkin, une recherche des articles (méta-analyses, essais randomisés, études prospectives ou rétrospectives, revues systématiques) parus au cours des trois dernières années a été menée dans treize revues sélectionnées en fonction de leur facteur d'impact sur la base de données *Medline*[®] (revues généralistes ou spécialisées en oncologie ou en hématologie) : *New England journal of medicine*, *Nature*, *Journal of the American medical association*, *Public library of science medicine*, *Annals of oncology*, *The Lancet*, *The Lancet oncology*, *Journal of clinical oncology*, *British medical journal*, *Haematologica*, *Blood*, la *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, *Bulletin du cancer*)⁴. Cette recherche a permis d'identifier 179 références ; 77 ont été retenues (ont été exclues les études de recherche fondamentale sur le lymphome de Hodgkin).

❖ Congrès

En fonction de la disponibilité de leur programme, les sujets abordés en séance plénière lors des congrès suivants sur les trois dernières années ont été recensés :

- *Hématologie* : American society of hematology (ASH : 2008-2010) ; International symposium on hodgkin lymphoma (ISHL : 2010) ; International conference on malignant lymphoma (ICML : 2011) ; Société française d'hématologie (SFH : 2010-2011) ;
- *Oncologie* : American society of clinical oncology (ASCO : 2009-2010) ; *Radiothérapie* : American society for therapeutic radiology and oncology (ASTRO : 2009-2010).

❖ Recueil des besoins auprès des professionnels

Le département des recommandations a initié pour la première fois un recueil des besoins auprès des professionnels de santé. Pour ce faire, une sollicitation des 25 réseaux régionaux de cancérologie a été menée afin de constituer un panel national de praticiens représentatif des spécialités médicales impliquées dans la prise en charge des lymphomes de Hodgkin, de leur mode d'exercice et de leur répartition géographique. Quarante-sept professionnels ont ainsi été sollicités par questionnaire au cours du mois d'avril 2011. Le questionnaire a recueilli pour chaque professionnel ses propositions de questions à traiter⁵. Chaque proposition devait être argumentée selon l'impact attendu en termes de santé publique (en particulier selon l'amélioration attendue de la prise en charge, réduction de la morbidité liée à la maladie ou à ses traitements et gain en qualité de vie).

⁴ Équation de recherche disponible sur demande à l'adresse suivante : diffusion@institutcancer.fr

⁵ Questionnaire de recueil des besoins auprès des professionnels disponible sur demande à l'adresse suivante : diffusion@institutcancer.fr

❖ Expertise du groupe de travail

Une synthèse des sujets d'intérêt identifiés grâce aux questionnaires de recueil des besoins et à l'analyse bibliométrique a été réalisée. Le groupe de travail s'est réuni le 31 mai 2011. Sur cette base de réflexion, les discussions ont permis d'identifier 9 questions à traiter.

2.2.2. Méthode d'élaboration des recommandations

La méthode d'élaboration et d'actualisation des recommandations repose :

- sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature (cf. tableau 2) ;
- et sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

L'analyse critique de la littérature a porté sur 69 articles publiés entre 2006 et 2011 (1996–2011 pour la question relative aux formes pédiatriques, 1990–2011 pour la question relative au suivi des patients)⁶. Le groupe de travail s'est réuni à quatre reprises entre le 31 mai 2011 et le 26 mars 2012.

Deux niveaux de gradation pour la formulation des recommandations sont proposés :

- par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts ;
- si une attitude clinique a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis des experts, mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée, envisagée ou proposée.

Ces recommandations pour la pratique clinique sont destinées aux médecins impliqués dans la prise en charge des patients atteints de lymphome de Hodgkin. Elles contribuent à l'élaboration d'une stratégie thérapeutique discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire et proposée au patient. La participation à des essais cliniques doit être encouragée en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence.

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante :

Tableau 2. Niveaux de preuve

niveau A	Il existe un (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.
niveau B	Il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2)) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation.
niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

Ce document ne comporte pas d'évaluation médicoéconomique des stratégies recommandées.

6 Stratégie de recherche et de sélection bibliographique, équations de recherche utilisées et grilles d'analyse critique disponibles à l'adresse suivante : diffusion@institutcancer.fr

2.2.3. Relecture nationale

La sollicitation des sociétés savantes et de l'ensemble des réseaux régionaux de cancérologie a permis de constituer un panel de 127 professionnels indépendants du groupe de travail, représentatifs des spécialités médicales impliquées dans la prise en charge du lymphome de Hodgkin et des modes d'exercice sur l'ensemble du territoire national. La sollicitation de l'association de patients France Lymphome Espoir a permis d'inclure 1 représentant de patients parmi les relecteurs.

Au total, le document a été adressé à ce panel de 128 professionnels et représentants de patients pour relecture du 10 février au 21 mars 2012. Une grille de relecture pour les professionnels et une grille de relecture pour les représentants de patients ont été proposées permettant une appréciation générale du document et par question traitée *via* une évaluation quantitative (cotation) et qualitative (commentaires). Les commentaires colligés ont été revus avec les membres du groupe de travail. Ils ont permis la finalisation du document. Les personnes qui ont participé à la relecture nationale sont nommées à la fin du document (cf. chapitre 10. Relecteurs).

3. Argumentaire

Intitulé de la question 1

La TEP-FDG doit-elle être un des examens de référence du bilan initial d'extension d'un lymphome de Hodgkin ?

À ce jour, l'utilisation de la TEP-FDG est de plus en plus répandue, et permettrait de préciser au mieux l'extension initiale de la maladie. L'analyse des données a pour objectif de préciser l'impact sur le choix de la stratégie thérapeutique initiale et si possible sur le pronostic de la maladie des résultats d'une TEP-FDG et d'évaluer ses performances dans le staging initial.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 6 références :

- une étude prospective comparant les performances de la TEP-FDG et de la TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne [CERCI2009] ;
- une étude rétrospective comparant les performances de la TEP-FDG et une combinaison d'examens diagnostiques (TDM thoracique, IRM) [FURTH2006] ;
- une étude prospective comparant les performances de la TEP-FDG, de la TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne et de la TEP-TDM [HUTCHINGS2006A] ;
- une étude prospective comparant les performances de la TEP-FDG et une combinaison d'examens diagnostiques (TDM thoraco-abdomino-pelvienne, échographie, scintigraphie osseuse, biopsie médullaire) [KABICKOVA2006] ;
- étude prospective comparant les performances de la TEP-FDG et de la biopsie médullaire [PURZ2011] ;
- une étude prospective comparant les performances de la TEP-FDG et de la TDM corps entier [RIGACCI2007].

► Synthèse des données

❖ Performances diagnostiques de la TEP-FDG

Parmi les 6 études retenues, 4 présentent des résultats de performances (sensibilité, spécificité) de la TEP dans l'évaluation ganglionnaire et extraganglionnaire [CERCI2009] [FURTH2006] [HUTCHINGS2006A] [KABICKOVA2006]. La TEP-FDG a été comparée à une TDM (cervico-thoraco-abdomino-pelvienne ou corps entier) ou une combinaison d'examen comprenant TDM thoracique et IRM ou TDM thoraco-abdomino-pelvienne, échographie, scintigraphie osseuse et biopsie médullaire (cf. tableau 22). Un gain important de sensibilité a systématiquement été rapporté en cas de réalisation d'une TEP-FDG pour l'évaluation ganglionnaire ou extra ganglionnaire globale, quels que soient le ou les examens comparés (cf. tableaux 23 et 24). En revanche, les valeurs de spécificité s'avèrent comparables entre les différents examens évalués.

Une évaluation ganglionnaire par aire est présentée dans 2 études comparant les performances de la TEP-FDG et celles de la TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne ou de la combinaison TDM thoraco-abdomino-pelvienne, échographie, scintigraphie osseuse et biopsie médullaire (cf. tableau 25). Là encore, la TEP-FDG présente une meilleure sensibilité pour les aires suivantes (les valeurs de spécificité étant similaires aux examens comparés pour l'ensemble des aires décrites) :

- **ganglions sus-diaphragmatiques** : médiastin, aires cervicales droite et gauche, ganglions axillaires droits et gauches ;
- **ganglions sous-diaphragmatiques** : aires iliaque et inguinale droites et gauches.

Une évaluation extraganglionnaire par organe est également présentée par ces 2 études (cf. tableau 26). Selon Hutchings *et al.* qui ont comparé les performances d'une TEP-FDG et d'une TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne pour l'évaluation de la rate, des poumons, de la moelle osseuse et du foie, la TEP-FDG s'avère plus sensible pour l'évaluation de la rate, des poumons et de la moelle osseuse. En revanche, les données de spécificité des deux examens d'imagerie s'avèrent comparables. Selon Kabickova *et al.*, les performances de la TEP-FDG ne permettent pas d'améliorer l'évaluation de l'extension à la rate et aux poumons. En revanche, la TEP-FDG est plus sensible pour l'évaluation de la moelle osseuse.

❖ Impact de la TEP-FDG

Les 6 études retenues ont toutes rapporté un impact positif plus ou moins important de la TEP-FDG sur la stadification (réévaluation du stade à la hausse ou à la baisse) et/ou sur la stratégie thérapeutique. Selon les études, la TEP-FDG a permis une réévaluation du stade à la hausse chez 12,7 à 20,7 % des patients voire même plus de la moitié des patients (52,6 %) dans l'étude menée par Purz *et al.* [PURZ2011] [CERCI2009] [HUTCHINGS2006A] [KABICKOVA2006] [RIGACCI2007]. Une réévaluation du stade à la baisse a également été rapportée et a concerné entre 3,6 et 10,9 % des patients [CERCI2009] [HUTCHINGS2006A] [KABICKOVA2006].

Au final, un changement de stratégie thérapeutique induit par les résultats de la TEP-FDG a concerné entre 7 et 15,8 % des patients voire même plus d'un patient sur quatre (26,3 %) dans l'étude menée par Purz *et al.* [PURZ2011] [CERCI2009] [HUTCHINGS2006A] [KABICKOVA2006] [RIGACCI2007].

► Conclusions et niveaux de preuve

Les niveaux de preuve présentés dans le tableau 3 tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées.

Tableau 3. Intérêt de la TEP-FDG dans le bilan d'extension préthérapeutique - Conclusions et niveaux de preuve

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiants	Cohérence des résultats	Conclusions	Niveaux de preuve
Performances diagnostiques	4	[CERCI2009] [FURTH2006] [HUTCHINGS2006A] [KABICKOVA2006]	Oui	Au regard de ses performances intrinsèques, la TEP-FDG s'avère utile pour améliorer la qualité de l'évaluation ganglionnaire et extra ganglionnaire en complétant les données des autres examens d'imagerie. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer de manière satisfaisante les performances de la TEP-FDG dans l'évaluation extraganglionnaire par organe.	C
Impact de la TEP	5	[CERCI2009] [FURTH2006] [HUTCHINGS2006A] [KABICKOVA2006] [PURZ2011]	Oui	La TEP-FDG permet d'améliorer la stadification des patients et peut également induire une modification de la stratégie thérapeutique pour certains patients. En revanche, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact de la TEP-FDG sur le pronostic de la maladie.	C

Recommandations

Il est recommandé d'inclure une TEP-FDG dans le bilan d'extension initial d'un lymphome de Hodgkin.

Les résultats de la TEP-FDG doivent être confrontés, dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, aux autres examens du bilan d'extension (notamment la TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne (injectée)) auxquels ils ne se substituent pas.

La réalisation d'une TEP-FDG initiale sera également utile pour obtenir des images de référence lors de l'évaluation de la réponse au traitement.

Intitulé de la question 2

Formes localisées sus-diaphragmatiques sans facteur de risque : quel est le protocole optimal de chimiothérapie (nombre de cycles) et de radiothérapie (doses) ? Peut-on définir une population de patients pour laquelle une chimiothérapie seule pourrait être recommandée ?

Les formes localisées (stade I ou II) sus-diaphragmatiques sont considérées, en l'absence de facteur de risque, comme un groupe de bon pronostic (cf. tableau 6). Le traitement historique repose sur l'association d'une chimiothérapie composée de 3 cycles d'ABVD et d'une irradiation des territoires initialement atteints (involved field) à la dose de 30 Gy. L'analyse des données a pour objectif d'identifier :

- les populations pouvant bénéficier d'une réduction du nombre de cycles de chimiothérapie et/ou de dose de radiothérapie ;
- s'il y en a, les populations de patients pour lesquels une chimiothérapie seule pourrait être recommandée.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 2 références :

- un essai randomisé comparant 4 protocoles associant chimiothérapie et radiothérapie [ENGERT2010A] ;
- une méta-analyse sur données publiées comparant une chimiothérapie seule et un traitement combiné (chimiothérapie/radiothérapie) [HERBST2011].

► Synthèse des données

❖ Modalités de l'association ABVD (nombre de cycles) – radiothérapie (dose) : efficacité des traitements

Deux modalités de chimiothérapie (2 ou 4 cycles d'ABVD) et d'irradiation des territoires initialement atteints (20 ou 30 Gy) ont été comparés 2 à 2 auprès de 1 190 patients de stade clinique I ou II sans facteur de risque, dans le cadre de l'essai randomisé multicentrique HD10 mené par le German hodgkin study group (GHSg) [ENGERT2010A]. Les protocoles évalués ont été les suivants :

- groupe 1 (298 patients) : 4 cycles d'ABVD + irradiation (30 Gy) ;
- groupe 2 (298 patients) : 4 cycles d'ABVD + irradiation (20 Gy) ;
- groupe 3 (295 patients) : 2 cycles d'ABVD + irradiation (30 Gy) ;
- groupe 4 (299 patients) : 2 cycles d'ABVD + irradiation (20 Gy).

La diminution du nombre de cycles de chimiothérapie n'a pas eu d'impact significatif sur la survie sans échec de traitement à 5 ans (cf. tableau 27). Des résultats similaires ont été rapportés en cas de diminution de la dose de radiothérapie (cf. tableau 28). Aucune diminution de la survie sans progression à 5 ans n'a également été rapportée en cas de diminution de l'intensité du traitement. De même, aucune différence significative en termes de taux de rémission, de progression ou de rechute n'a été rapportée entre les 4 protocoles en cas de diminution de l'intensité de la chimiothérapie ou de l'irradiation. Malgré un suivi médian de plus de 7 ans, le recul s'avère insuffisant pour mettre en évidence une éventuelle différence de survie globale en cas de diminution du nombre de cycles d'ABVD ou de dose d'irradiation.

❖ Modalités de l'association ABVD (nombre de cycles) – radiothérapie (dose) : toxicité

Un traitement par 4 cycles de chimiothérapie et une radiothérapie de 30 Gy s'accompagne d'une forte augmentation de la survenue de toxicités aiguës sévères (grade OMS III ou IV : 51,7 % (4 cycles d'ABVD) *versus* 33,2 % (2 cycles d'ABVD), $p < 0,001$; 8,7 % (30 Gy) *versus* 2,9 % (20 Gy), $p < 0,001$).

La durée du suivi est insuffisante pour évaluer les toxicités à long terme entre les différentes options thérapeutiques, notamment la survenue de second cancer. Les effets secondaires à long terme de la radiothérapie apparaissant plus de 10 ans après la fin du traitement, leur diminution attendue et observée en cas de désescalade thérapeutique (irradiation) n'a donc pu être confirmée statistiquement.

❖ Chimiothérapie exclusive : efficacité du traitement

Parmi les 5 essais randomisés inclus dans la méta-analyse sur données publiées, réalisée par Herbst *et al.*, seul un essai a comparé une chimiothérapie seule et un traitement combiné dans les formes localisées sus-diaphragmatiques sans facteur de risque spécifiquement [HERBST2011]. Il s'agit de l'essai randomisé multicentrique européen H9-F mené conjointement par l'European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) et le Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) incluant 578 patients (les 4 autres essais incluent des formes localisées avec facteur(s) de risque ou mixtes). La méta-analyse ne contient donc pas d'analyse poolée pour cette population de patients et les résultats présentés proviennent uniquement de cet essai.

Tous les patients inclus dans cet essai étaient en rémission complète à l'issue de la chimiothérapie composée de 6 cycles d'EBVP (épirubicine, bléomycine, vinblastine, prednisone) avant la randomisation (radiothérapie des territoires initialement atteints (N = 448) *versus* pas d'irradiation (N = 130)).

Un bénéfice de survie sans progression a été rapporté par les auteurs en cas de traitement combiné par rapport à une chimiothérapie seule (HR = 0,27 [IC95 : 0,17 ; 0,43], $p < 0,00001$).

Le bénéfice de survie globale observé en cas de traitement combiné n'a pu être confirmé statistiquement en raison d'une durée de suivi insuffisante (< 6 ans) liée à l'arrêt prématuré de l'inclusion des patients dans le bras évaluant le traitement par chimiothérapie exclusive (> 20 % d'évènements, HR = 0,27 [IC95 : 0,04 ; 1,74], $p = 0,17$). Cette estimation est basée sur l'effectif complet du bras « traitement combiné » et non sur l'effectif limité aux seuls patients évaluable lors de l'arrêt de l'inclusion dans le bras comparateur « chimiothérapie exclusive ».

❖ Chimiothérapie exclusive : toxicité

Aucune donnée de toxicités liées aux traitements n'est disponible dans la méta-analyse sélectionnée pour cette population de patients.

► Conclusions, niveaux de preuve et discussion

Les niveaux de preuve présentés dans les tableaux 4 et 5 tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées.

Tableau 4. Modalités du traitement combiné - Conclusions et niveaux de preuve

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiant	Cohérence des résultats	Conclusions	Niveaux de preuve
Survie sans échec de traitement à 5 ans	1	[ENGERT2010A]	Non applicable	La légère baisse observée en cas de désescalade thérapeutique (diminution du nombre de cycles d'ABVD et/ou de la dose d'irradiation des territoires atteints) n'est pas significative.	B1
Survie globale à 5 ans	1	[ENGERT2010A]	Non applicable	Les données disponibles ne permettent pas de confirmer statistiquement le bénéfice d'un traitement intensif (4 cycles d'ABVD + irradiation (30 Gy) par rapport à un traitement incluant des réductions d'intensité de doses de chimiothérapie et/ou de radiothérapie.	B2
Survie sans progression	1	[ENGERT2010A]	Non applicable	La légère baisse observée en cas de désescalade thérapeutique (diminution du nombre de cycles d'ABVD ou de la dose d'irradiation des territoires atteints) n'est pas significative.	B2
Toxicités à court terme	1	[ENGERT2010A]	Non applicable	La diminution du nombre de cycles d'ABVD ou de la dose d'irradiation s'accompagne d'une diminution importante des toxicités aiguës sévères (grade OMS III ou IV).	B2
Toxicités à long terme	1	[ENGERT2010A]	Non applicable	Les données disponibles ne permettent pas de confirmer statistiquement le bénéfice d'une diminution de la dose d'irradiation.	B2

Tableau 5. Chimiothérapie exclusive - Conclusions et niveaux de preuve

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiant	Cohérence des résultats	Conclusions	Niveaux de preuve
Survie sans progression	1	[HERBST2011]	Non applicable	Il y a un bénéfice significatif en cas de traitement combiné par rapport à une chimiothérapie exclusive.	B2
Survie globale	1	[HERBST2011]	Non applicable	Les données disponibles ne permettent pas de confirmer statistiquement le bénéfice du traitement combiné par rapport à une chimiothérapie exclusive.	B2

Le choix du traitement chez un patient atteint d'un lymphome de Hodgkin repose sur sa forme initiale (localisée ou disséminée) et les facteurs de risque présents.

Deux classifications coexistent et permettent de rendre compte des différents groupes pronostiques (cf. tableau 6).

Tableau 6. Facteurs de risque et groupes thérapeutiques

	Critères de l'EORTC	Critères du GHSG
Facteurs de risque (FdR)	Masse ganglionnaire volumineuse (≥ 10 cm ou rapport MT $\geq 0,33$) ; Symptômes B et VS ≥ 30 mm 1 ^{re} heure ou absence de symptômes et VS ≥ 50 ; Aires ganglionnaires envahies ≥ 4 ; Âge ≥ 50 ans.	Masse médiastinale volumineuse (M/T $> 0,33$) ; Symptômes B et VS ≥ 30 mm 1 ^{re} heure ou absence de symptômes et VS ≥ 50 ; Aires ganglionnaires envahies ≥ 3 ; Atteinte extraganglionnaire.
FORMES LOCALISÉES		
Groupe favorable	Stade I ou II sus-diaphragmatique sans FdR.	Stade I ou II sans FdR.
Groupe intermédiaire ou défavorable	Stade I ou II sus-diaphragmatique ≥ 1 FdR.	Stade I ou IIA ≥ 1 FdR ; Stade IIB ≥ 1 FdR mais sans masse médiastinale volumineuse, ni atteinte extraganglionnaire
FORMES DISSEMINÉES (OU AVANCÉES)		
	Stade I ou II sous-diaphragmatique ; Stade III ou IV.	Stade IIB avec masse médiastinale volumineuse et/ou atteinte extraganglionnaire ; Stades III ou IV

Selon les essais, l'une ou l'autre de ces classifications a été utilisée, expliquant les différentes approches pouvant être considérées dans le choix du traitement :

❖ Utilisation des critères de l'EORTC

Selon ces critères, il n'existe pas d'étude retrouvée dans la période de recherche bibliographique ayant étudié l'intérêt d'une radiochimiothérapie moins intensive. Dans l'essai randomisé HD6, publié après la fin de la période de recherche bibliographique, Meyer *et al.* ont rapporté un gain en termes de survie globale en cas de chimiothérapie exclusive (ABVD) par rapport à un traitement par radiothérapie exclusive ou combinant radiothérapie et chimiothérapie (ABVD) [MEYER2012]. Cependant, les résultats de cet essai ne sont pas transposables aux pratiques actuelles car la radiothérapie utilisée dans cet essai était subtotale (irradiation de toutes les aires ganglionnaires sus et sous-diaphragmatiques).

Au regard de la supériorité sur la survie sans progression (niveau de preuve B2) du traitement associant une chimiothérapie et une radiothérapie par rapport à une chimiothérapie exclusive retrouvée dans l'essai randomisé H9-F, mené conjointement par l'EORTC et le GELA, l'utilisation d'une chimiothérapie exclusive ne doit pas être recommandée dans les formes localisées sus-diaphragmatiques sans facteur de risque telles que définies par les critères de l'EORTC. Le traitement de référence reste l'association d'une chimiothérapie composée de 3 cycles d'ABVD et d'une irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy.

❖ Utilisation des critères du GHSG

Selon ces critères d'identification des patients, les données disponibles ne permettent pas de confirmer le bénéfice sur la survie du traitement associant 4 cycles d'ABVD et une irradiation des territoires initialement atteints de 30 Gy en comparaison à 2 cycles et 20 Gy [ENGERT2010A] (survie globale et survie sans progression : niveau de preuve B2 ; survie sans échec du traitement : niveau de preuve B1). La diminution du nombre de cycles d'ABVD et de la dose d'irradiation s'accompagne d'une diminution significative et importante des toxicités aiguës sévères (niveau de preuve B2). Une réduction du traitement à 2 cycles d'ABVD et 20 Gy peut être proposée en cas d'utilisation des critères du GHSG.

Ce protocole n'est à ce jour pas validé dans les formes localisées sans facteur de risque telles que définies par l'EORTC.

Recommandations

Une chimiothérapie exclusive n'est pas recommandée pour les formes localisées sus-diaphragmatiques sans facteur de risque.

Utilisation des critères de l'EORTC (cf. tableau 6) :

Le traitement de référence des formes localisées sus-diaphragmatiques sans facteur de risque, définies selon les critères de l'EORTC, repose sur l'association d'une chimiothérapie composée de trois cycles d'ABVD et d'une irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy.

Utilisation des critères du GHSG (cf. tableau 6) :

Une diminution à deux cycles d'ABVD et une réduction de dose à 20 Gy peuvent être proposées uniquement en cas de « formes localisées sans facteur de risque » telles que définies par les critères du GHSG.

Intitulé de la question 3

Formes localisées sus-diaphragmatiques avec au moins un facteur de risque : quelle population pourrait bénéficier d'une chimiothérapie seule, sans irradiation ?

Les formes localisées sus-diaphragmatiques sont considérées, en présence d'au moins un facteur de risque, comme un groupe de pronostic intermédiaire (cf. tableau 8). Le traitement de référence repose sur l'association d'une chimiothérapie (ABVD ou BEACOPP) et d'une consolidation par irradiation des territoires atteints. Compte tenu des toxicités observées sur le long terme après radiothérapie, l'analyse des données a pour objectif de préciser les éventuelles sous-populations de patients pour lesquelles une chimiothérapie seule pourrait être recommandée (en particulier, selon l'importance de la masse tumorale).

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 1 référence :

- une méta-analyse sur données publiées comparant une chimiothérapie seule et un traitement combiné (chimiothérapie/radiothérapie) [HERBST2011].

► Synthèse des données

❖ Efficacité du traitement

Parmi les 5 essais randomisés inclus dans la méta-analyse sur données publiées, réalisée par Herbst *et al.*, 2 essais ont comparé une chimiothérapie seule et un traitement combiné dans les formes localisées sus-diaphragmatiques avec au moins un facteur de risque spécifiquement [HERBST2011]. Il s'agit de l'essai randomisé 7751 mené par le CALGB et de l'essai randomisé Mexico B2H031 présentés dans le tableau 29, page 60.

Selon une analyse poolée des données de ces 2 essais, les résultats sur la survie globale sont en faveur d'un traitement combiné (sans hétérogénéité entre les 2 essais) (cf. tableau 30).

Cependant, le résultat est fortement influencé par :

- un effectif restreint (37 patients) et un suivi court dans l'essai CALGB 7751 (suivi médian : 2 ans) ;
- un nombre important de décès observé au sein d'un effectif plus large et durant un suivi nettement plus important au sein de l'essai Mexico B2H031 (suivi médian : 11,4 ans).

Les résultats en termes de survie sans progression et de taux de réponse globale présentés dans cette méta-analyse ne sont pas issus d'une analyse poolée car ils proviennent uniquement de l'essai Mexico B2H031. Là encore, un impact positif est rapporté en cas de traitement combiné sur la survie sans progression (cf. tableau 30). En revanche, le bénéfice du traitement combiné sur le taux de réponse global par rapport à une chimiothérapie exclusive n'atteint pas la significativité.

La méta-analyse présente les résultats individuels des 2 essais pour l'impact de l'addition de la radiothérapie sur le taux de réponse complète au traitement, mais aucune analyse poolée n'a été réalisée. Le bénéfice du traitement combiné observé dans les 2 essais n'atteint la significativité que pour l'essai CALGB 7751 (cf. tableau 30).

❖ Toxicité

Aucune donnée de toxicités à court ou long terme liées aux traitements n'est disponible dans la méta-analyse sélectionnée pour cette population de patients.

► Conclusions, niveaux de preuve et discussion

Les niveaux de preuve présentés dans le tableau 7 tiennent compte de la qualité méthodologique et de la cohérence des études analysées.

Tableau 7. Impact de l'addition de la radiothérapie - Conclusions et niveaux de preuve

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiant	Cohérence des résultats	Conclusions	Niveaux de preuve
Survie globale	1	[HERBST2011]	non applicable	Il y a un bénéfice significatif en cas de traitement combiné par rapport à une chimiothérapie exclusive	B1
Survie sans progression	1	[HERBST2011]	non applicable	Il y a un bénéfice significatif en cas de traitement combiné par rapport à une chimiothérapie exclusive	B2
Taux de réponse globale	1	[HERBST2011]	non applicable	Le bénéfice observé en cas de traitement combiné n'est pas significatif	B2
Taux de réponse complète	1	[HERBST2011]	oui*	Il y a un bénéfice en cas de traitement combiné. En revanche, ce bénéfice ne s'avère significatif que pour l'un des deux essais évalués	B2
* : analyse non poolée des 2 essais randomisés CALGB 7751 et Mexico B2H031 inclus dans la méta-analyse réalisée par Herbst <i>et al.</i> [HERBST2011].					

Le choix du traitement chez un patient atteint d'un lymphome de Hodgkin repose sur sa forme initiale (localisée ou disséminée) et les facteurs de risque présents.

Deux classifications coexistent et permettent de rendre compte des différents groupes pronostiques (cf. tableau 8).

Tableau 8. Facteurs de risque et groupes thérapeutiques

	Critères de l'EORTC	Critères du GHSG
Facteurs de risque (FdR)	Masse ganglionnaire volumineuse (≥ 10 cm ou rapport MT $\geq 0,33$) Symptômes B et VS ≥ 30 mm 1 ^{re} heure ou absence de symptômes et VS ≥ 50 Aires ganglionnaires envahies ≥ 4 Âge ≥ 50 ans	Masse médiastinale volumineuse (M/T $> 0,33$) Symptômes B et VS ≥ 30 mm 1 ^{re} heure ou absence de symptômes et VS ≥ 50 Aires ganglionnaires envahies ≥ 3 Atteinte extraganglionnaire
FORMES LOCALISÉES		
Groupe favorable	Stade I ou II sus-diaphragmatique sans FdR	Stade I ou II sans FdR
Groupe intermédiaire ou défavorable	Stade I ou II sus-diaphragmatique ≥ 1 FdR	Stade I ou IIA ≥ 1 FdR Stade IIB ≥ 1 FdR mais sans masse médiastinale volumineuse, ni atteinte extraganglionnaire
FORMES DISSEMINÉES (OU AVANCÉES)		
	Stade I ou II sous-diaphragmatique Stade III ou IV	Stade IIB avec masse médiastinale volumineuse et/ou atteinte extraganglionnaire Stades III ou IV

Selon les essais, l'une ou l'autre de ces classifications a été utilisée, expliquant les différentes approches pouvant être considérées dans le choix du traitement :

❖ Utilisation des critères de l'EORTC

Au regard de la supériorité sur la survie globale du traitement combiné par rapport à une chimiothérapie exclusive retrouvée dans les deux essais randomisés de la méta-analyse publiée par Herbst *et al.* (essais CALGB 7751 et Mexico B2H031) (niveau de preuve B1), il est recommandé d'utiliser un traitement associant une chimiothérapie et une radiothérapie pour les formes localisées sus-diaphragmatiques et présentant au moins un facteur de risque telles que définies par les critères de l'EORTC.

Concernant les modalités du traitement, la chimiothérapie repose sur 4 cycles d'ABVD associée à une irradiation de 30 Gy des territoires initialement atteints, conformément aux résultats préliminaires de l'essai H9 mené conjointement par l'EORTC et le GELA [NOORDIJK2005] (essai publié avant à la période de recherche bibliographique).

En effet, la comparaison des trois protocoles thérapeutiques évalués (4 cycles d'ABVD *versus* 6 cycles d'ABVD *versus* 4 cycles de BEACOPP standard) associés à une irradiation des territoires initialement atteints de 30 Gy a montré des survies sans événement et des survies globales à 4 ans similaires quel que soit le protocole, et une toxicité avec le BEACOPP plus importante (niveau de preuve B2)⁷.

❖ Utilisation des critères du GHSG

Dans l'essai randomisé HD14 publié après la fin de la période de recherche bibliographique, le GHSG a comparé pour les formes intermédiaires une chimiothérapie composée de 4 cycles d'ABVD à une chimiothérapie composée de 2 cycles de BEACOPP renforcé suivis de 2 cycles d'ABVD [VONTRESKOW2012]. Une irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy était ensuite administrée dans les 2 bras évalués. La chimiothérapie 2+2 (BEACOPP renforcé + ABVD) s'est

⁷ Il est également rappelé que le protocole associant une chimiothérapie composée de 4 cycles d'ABVD et d'une irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy est celui retenu dans le cadre de l'essai de phase III randomisé H10 dont l'objectif est d'évaluer la valeur décisionnelle d'une TEP-FDG précoce, après deux cycles de chimiothérapie.

avérée supérieure en termes de survie sans échec au traitement (niveau de preuve B1) et survie sans progression à 5 ans (niveau de preuve B2) par rapport à 4 cycles d'ABVD mais au prix d'une toxicité aiguë plus importante (niveau de preuve B2). La durée du suivi présentée dans l'étude (6 ans) s'avère insuffisante pour mettre en évidence une éventuelle différence de survie globale entre les 2 schémas thérapeutiques évalués.

Selon les critères du GHSG, les stades IIB avec masse médiastinale volumineuse et/ou atteinte extraganglionnaire sont considérés et traités comme des formes disséminées. Dans l'essai randomisé HD9, cette sous-population de patients a été incluse et traitée au même titre que les formes disséminées par chimiothérapie [ENGERT2009] :

- COPP/ABVD (bras A : N = 261) : proportion de stades IIB : 9 % ;
- BEACOPP standard (bras B : N = 469) : proportion de stades IIB : 14 % ;
- BEACOPP renforcé (bras C : N = 466) : proportion de stades IIB : 16 %.

Dans cet essai, une radiothérapie complémentaire était administrée à certains patients (sites initialement atteints et maladie résiduelle) en fin de chimiothérapie. Cependant, la proportion de patients ayant eu une irradiation complémentaire dans chaque bras évalué n'est pas précisée.

Les auteurs ont montré un bénéfice sur la survie globale et la survie sans échec de traitement du BEACOPP renforcé par rapport aux patients ayant eu du BEACOPP standard ou du COPP/ABVD (niveau de preuve C). Ce bénéfice apparaît pour l'ensemble des patients. Aucune analyse en sous-groupe des stades IIB à haut risque n'est disponible.

Concernant les modalités de la radiothérapie, une irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy est préconisée. L'irradiation de toutes les aires ganglionnaires sus- et sous-diaphragmatiques (radiothérapie subtotale) n'est plus indiquée dans les formes localisées sus-diaphragmatiques.

Parmi les associations de chimioradiothérapie disponibles, aucune d'entre elles n'a démontré à ce jour sa supériorité en termes de survie globale.

Recommandations

Une chimiothérapie exclusive n'est pas recommandée pour les formes localisées sus-diaphragmatiques avec au moins un facteur de risque. Le traitement de référence est l'association d'une chimiothérapie et d'une irradiation des territoires initialement atteints.

Le choix de l'option thérapeutique doit être discuté avec l'équipe soignante et le patient au regard notamment des toxicités aiguës, de la probabilité de rechute et des effets tardifs des traitements.

Utilisation des critères de l'EORTC (cf. tableau 8) :

L'association d'une chimiothérapie composée de 4 cycles d'ABVD et d'une irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy peut être proposée.

Utilisation des critères du GHSG (cf. tableau 8) :

Selon les critères du GHSG, pour le groupe intermédiaire, une chimiothérapie (2 cycles de BEACOPP renforcé suivis de 2 cycles d'ABVD) associée à une irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy peut être proposée. La sous-population des stades IIB avec masse médiastinale volumineuse ($M/T > 0,33$) et/ou atteinte extraganglionnaire est considérée et traitée comme des formes disséminées⁸.

⁸ Cf. questions 5 et 6

Intitulé de la question 4

Formes disséminées : quel est le protocole de référence de chimiothérapie initiale (ABVD *versus* BEACOPP renforcé) ?

Le traitement des formes disséminées repose sur la chimiothérapie. Le protocole ABVD était historiquement reconnu comme le standard. L'analyse des données a pour objectif d'établir un état des lieux comparatif des bénéfices et risques associés à chacune de ces approches et de formuler des recommandations quant aux protocoles de première ligne.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 5 références (cf. tableau 31) :

- deux essais randomisés comparant 3 protocoles de chimiothérapie associés à une radiothérapie complémentaire [ENGERT2009] [FEDERICO2009] ;
- un essai randomisé comparant 2 protocoles de chimiothérapie associés à une radiothérapie complémentaire [VIVIANI2011] ;
- une méta-analyse sur données publiées comparant plusieurs protocoles de chimiothérapie associés à une radiothérapie complémentaire [BAUER2011] ;
- une étude prospective évaluant un protocole hybride de chimiothérapie [AVIGDOR2010].

► Synthèse des données

❖ Efficacité comparée des protocoles

Le groupe allemand GHSG a montré, *via* l'essai HD9, un bénéfice du protocole BEACOPP renforcé (8 cycles) en termes de survie sans échec au traitement (critère de jugement principal de l'essai) et de survie globale à 10 ans par rapport à un protocole BEACOPP standard (8 cycles) (cf. tableau 31). La supériorité du protocole renforcé s'accompagne néanmoins d'une surtoxicité hématologique importante (cf. tableau 35) [ENGERT2009].

Pour tenter de remédier à cette surtoxicité, des protocoles BEACOPP alternatifs incluant des diminutions de doses et/ou de cycles ont été testés.

Le groupe italien GISL (Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi) a testé un protocole incluant 4 cycles de BEACOPP renforcé et 2 cycles de BEACOPP standard (N = 98) en le comparant à un protocole incluant 6 cycles d'ABVD (N = 99) dans le cadre de l'essai randomisé multicentrique HD2000 [FEDERICO2009].

En comparaison aux données de l'essai HD9, le groupe GISL a rapporté un taux de réponse complète plus faible par rapport au protocole BEACOPP renforcé de 8 cycles (91 % *versus* 96 %) (cf. tableau 34). Ce protocole BEACOPP alternatif s'avère supérieur au protocole ABVD en termes de survie sans échec au traitement et de survie sans progression (cf. tableau 32). Le bénéfice observé en termes de survie sans rechute et de survie globale n'atteint pas la significativité (potentiellement en raison d'un suivi et d'un nombre de patients inclus trop modestes ou encore de l'efficacité du traitement de rattrapage adopté).

Un deuxième protocole alternatif (diminution de dose uniquement) au protocole BEACOPP renforcé (testé dans l'essai HD9 du GHSG) a été comparé à l'ABVD dans le cadre d'un essai randomisé :

- groupe 1 (N = 168) : 6 cycles (si réponse complète après 4 cycles) ou 8 cycles d'ABVD ;
- groupe 2 (N = 163) : 4 cycles de BEACOPP renforcé + 4 cycles de BEACOPP standard [VIVIANI2011].

Malgré une intensification thérapeutique (dose et nombre de cycles) et un suivi plus long par rapport au protocole BEACOPP testé dans l'essai HD2000, le bénéfice observé en termes de survie globale de ce deuxième protocole alternatif par rapport à un protocole ABVD (6 à 8 cycles) n'atteint également pas la significativité. En revanche, un gain important de survie sans première progression (critère de jugement principal de l'essai) a été rapporté en faveur du BEACOPP (cf. tableau 32). La survie sans seconde progression en fin de traitement incluant les traitements de rattrapage est comparable entre les 2 protocoles thérapeutiques évalués.

Un troisième protocole alternatif incluant 2 cycles de BEACOPP renforcé suivi, après réévaluation par un examen TEP-TDM, de 4 cycles d'ABVD a été testé auprès de 45 patients [AVIGDOR2010]. La diminution de l'intensité thérapeutique par rapport au protocole BEACOPP renforcé original du groupe GHSG (HD9) n'a pas affecté de manière substantielle l'efficacité du traitement. Les résultats obtenus en termes de taux de réponse complète (89 %) et de survie (suivi médian de 4 ans : survie globale (95 %), survie sans progression (78 %)) s'avèrent comparables aux résultats de l'essai HD9 (cf. tableaux 32 et 34). Cet essai de phase II présente des résultats intéressants, toutefois, d'autres études notamment comparatives randomisées sont nécessaires afin de mieux évaluer ce protocole par rapport aux 2 protocoles majoritairement utilisés (ABVD et BEACOPP plus ou moins renforcé).

Parmi les 4 essais randomisés inclus dans la méta-analyse sur données publiées, réalisée par Bauer *et al.*, 3 ont comparé spécifiquement le protocole BEACOPP (plus ou moins renforcé) au protocole ABVD (cf. tableau 32) [BAUER2011]. L'analyse poolée de ces 3 essais confirme (sans hétérogénéité entre les essais) le bénéfice significatif du BEACOPP par rapport à l'ABVD en termes de survie sans progression et la non-significativité du bénéfice de survie globale (potentiellement causée par une durée de suivi modeste dans les 3 essais (≤ 5 ans) et le faible nombre d'évènements) (cf. tableau 33). Le bénéfice en termes de taux de réponse complète au traitement n'atteint également pas la significativité (analyse poolée des données des essais GSL-HD et HD2000 sans hétérogénéité entre les essais) (cf. tableau 33).

❖ Toxicité

Le protocole BEACOPP testé par le groupe GISL dans le cadre de l'essai HD2000 (4 cycles de BEACOPP renforcé et 2 cycles de BEACOPP standard) s'est avéré plus toxique que le protocole ABVD notamment au niveau hématologique (toxicités aiguës sévères) (cf. tableau 35) [FEDERICO2009]. Ces résultats ont été confirmés par l'essai mené par Viviani *et al.* ($p < 0,001$). Un surcroît de toxicités non hématologiques a également été rapporté ($p = 0,001$) [VIVIANI2011].

L'analyse poolée des données des 2 essais présentant des données de toxicités (GHSG HD14 et HD2000) confirme (hétérogénéité importante entre les essais) le surcroît de toxicités aiguës sévères (grade OMS III ou IV) notamment hématologiques engendré par l'utilisation du protocole BEACOPP (plus ou moins renforcé) (cf. tableau 36) [BAUER2011].

En termes de toxicités tardives, des données sur la survenue de second cancer ont été rapportées dans la méta-analyse publiée par Bauer *et al.* Les durées de suivi des 2 essais présentant des données s'avèrent trop modestes pour comparer de manière satisfaisante la survenue de second cancer entre les protocoles ABVD et BEACOPP renforcé (cf. tableaux 31 et 33).

► Conclusions, niveaux de preuve et discussion

Les niveaux de preuve présentés dans le tableau 9 tiennent compte de la qualité méthodologique et de la cohérence des études analysées.

Tableau 9. Impact du protocole de chimiothérapie initiale - Conclusions et niveaux de preuve

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiants	Cohérence des résultats	Conclusions	Niveaux de preuve
Survie globale	3	[FEDERICO2009] [VIVIANI2011] [BAUER2011]	oui	Le bénéfice observé en faveur d'un protocole incluant au moins 4 cycles de BEACOPP intensifié par rapport à 6 cycles d'ABVD n'est pas significatif	B1
Survie sans échec au traitement	1	[FEDERICO2009]	na	Il y a un bénéfice significatif en faveur d'un protocole incluant 4 cycles de BEACOPP intensifié par rapport à 6 cycles d'ABVD	B2
Survie sans première progression	1	[VIVIANI2011]	na	Il y a un bénéfice significatif en faveur d'un protocole incluant 4 cycles de BEACOPP intensifié par rapport à un protocole incluant 6 à 8 cycles d'ABVD	B1
Survie sans seconde progression	1	[VIVIANI2011]	na	Le bénéfice observé en faveur d'un protocole incluant 4 cycles de BEACOPP intensifié par rapport à un protocole incluant 6 à 8 cycles d'ABVD n'est pas significatif	B2
Survie sans rechute	1	[FEDERICO2009]	na	Le bénéfice observé en faveur d'un protocole incluant 4 cycles de BEACOPP intensifié par rapport à 6 cycles d'ABVD n'est pas significatif	B2
Survie sans progression	2	[FEDERICO2009] [BAUER2011]	oui	Il y a un bénéfice en faveur d'un protocole incluant du BEACOPP intensifié par rapport à un protocole ABVD	B1
Taux de réponse complète	1	[BAUER2011]	na	Le bénéfice observé en faveur d'un protocole incluant du BEACOPP intensifié par rapport à un protocole ABVD n'est pas significatif	B1
Toxicités à court terme (hématologiques)	3	[FEDERICO2009] [VIVIANI2011] [BAUER2011]	oui	Les protocoles incluant du BEACOPP intensifié sont significativement plus toxiques qu'un protocole ABVD	B1
Toxicités à court terme (non hématologiques)	2	[VIVIANI2011] [BAUER2011]	oui	Il y a également un surcroît de toxicités non hématologiques en cas d'administration d'un protocole incluant du BEACOPP intensifié	B2
Taux de second cancer	1	[BAUER2011]	na	Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer de manière satisfaisante la survenue de second cancer	C
na : non applicable.					

Les données ne permettent pas de privilégier l'un ou l'autre des protocoles. Le BEACOPP renforcé est supérieur à l'ABVD en termes de survie sans échec au traitement (niveau de preuve B2) et sans progression (niveau de preuve B1), mais au prix d'une toxicité aiguë significativement plus élevée (toxicité hématologique : niveau de preuve B1 ; toxicité non hématologique : niveau de preuve B2). Par ailleurs, son bénéfice sur la survie globale n'est pas significatif (niveau de preuve B1).

❖ Utilisation de l'ABVD

Les données actuelles ne permettent pas de définir le protocole optimal de l'ABVD. Le nombre de cycles de chimiothérapie doit être déterminé en fonction des caractéristiques initiales de la maladie (atteinte volumineuse, nombre et type d'atteintes viscérales) et de la réponse au traitement après 4 cycles de chimiothérapie.

❖ Utilisation du BEACOPP renforcé

Dans l'essai randomisé HD15 publié après la fin de la période de recherche bibliographique, le GHSG a comparé 3 protocoles de chimiothérapie :

- ✓ 8 cycles de BEACOPP renforcé (bras A : N = 705) ;
- ✓ 6 cycles de BEACOPP renforcé (bras B : N = 711) ;
- ✓ 8 cycles de BEACOPP standard administrés sur une période réduite (14 jours) (bras C : N = 710).

Une irradiation complémentaire des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy était ensuite administrée en cas de résidu tumoral ($\geq 2,5$ cm) après la chimiothérapie et de TEP positive [ENGERT2012]. Les chimiothérapies composées de 6 cycles de BEACOPP renforcé (bras B) et de 8 cycles de BEACOPP standard administrés sur une période réduite (bras C) se sont avérées non inférieures à celles composées de 8 cycles de BEACOPP renforcée (bras A) en termes de survie sans échec à 5 ans (critère de jugement principal de l'essai) (niveau de preuve B2). Un bénéfice significatif de survie globale a été rapporté en cas de réduction du nombre de cycles de BEACOPP renforcé de 8 à 6 cycles (niveau de preuve B2). Par ailleurs, la réduction du nombre de cycles de BEACOPP renforcé de 8 à 6 cycles a été associée à une mortalité moins élevée principalement liée à des différences de survenue d'événements liés au traitement et de seconds cancers (niveau de preuve B2).

Au regard des résultats de l'essai HD15, il est proposé d'administrer 6 cycles de BEACOPP renforcé.

Recommandations

Le choix du protocole de chimiothérapie pour les formes disséminées relève d'une discussion dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et avec le patient en tenant compte notamment de l'âge, des comorbidités, du risque de stérilité et de ménopause précoce, de complications pulmonaires et cardiaques et du risque de second cancer.

En cas d'utilisation de l'ABVD, le nombre de cycles (6 à 8) sera discuté en particulier en fonction des caractéristiques initiales du lymphome (atteinte volumineuse, nombre et type d'atteintes viscérales) et de la réponse après 4 cycles.

En cas d'utilisation du BEACOPP renforcé, il est proposé d'administrer 6 cycles de chimiothérapie.

Intitulé de la question 5

Formes disséminées : existe-t-il un bénéfice de la radiothérapie en cas de réponse partielle à la chimiothérapie ?

Le traitement de référence repose à ce jour sur la chimiothérapie, la radiothérapie n'étant plus indiquée en cas de réponse complète. L'analyse des données a pour objectif de préciser, s'il y en a, les indications de la radiothérapie en cas de réponse partielle.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 4 références :

- une étude rétrospective évaluant une chimiothérapie associée ou non à une radiothérapie complémentaire [ALEMAN2007B] ;
- un essai randomisé comparant 2 protocoles de chimiothérapie associés ou non à une radiothérapie [EICH2007A] ;
- un essai randomisé évaluant une chimiothérapie exclusive (initiale : 6 cycles + consolidation : 2 cycles) et un traitement combiné (chimiothérapie initiale : 6 cycles + radiothérapie de consolidation) [FERME2006] ;
- une étude prospective évaluant une chimiothérapie associée ou non à une radiothérapie [JOHNSON2010].

► Synthèse des données

❖ Efficacité du traitement

Parmi les 4 études retenues, 3 d'entre elles incluent une proportion plus ou moins importante de patients en réponse complète (données non disponibles pour la 4^{ème} étude [EICH2007A], cf. tableau 37).

L'irradiation des territoires initialement atteints en cas de réponse partielle à la chimiothérapie initiale permet d'obtenir une survie globale équivalente [ALEMAN2007B] voire supérieure [JOHNSON2010] à celle observée en cas de réponse complète sans irradiation. Johnson *et al.* ont rapporté des résultats comparables en termes de survie sans progression à 5 ans (cf. tableaux 37 et 38). Selon Aleman *et al.*, une irradiation complémentaire en cas de réponse partielle permet également d'obtenir une survie sans échec au traitement à 8 ans équivalente à celle observée en cas de réponse complète sans irradiation (cf. tableau 38).

Une comparaison entre une chimiothérapie exclusive (initiale : 6 cycles + consolidation : 2 cycles) et un traitement combiné (chimiothérapie initiale : 6 cycles + radiothérapie de consolidation) a été réalisée dans le cadre d'un essai randomisé mené par le Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) (essai H89) chez des patients en réponse partielle (réduction de plus de 75 % de la taille des lésions) ou complète [FERME2006]. Les données de survie globale observées s'avèrent également comparables entre les protocoles thérapeutiques (cf. tableau 38).

Quatre protocoles de chimiothérapie et d'irradiation des territoires initialement atteints ont été comparés auprès de 1 661 patients de stades cliniques IIB-IV, dans le cadre de l'essai randomisé multicentrique HD12 mené par le groupe GHSG [EICH2007A]. Les protocoles évalués étaient les suivants :

- groupe 1 : 8 cycles de BEACOPP renforcé + irradiation (30 Gy) ;

- groupe 2 : 8 cycles de BEACOPP renforcé ;
- groupe 3 : 4 cycles de BEACOPP renforcé + 4 cycles de BEACOPP (dose standard) + irradiation (30 Gy) ;
- groupe 4 : 4 cycles de BEACOPP renforcé + 4 cycles de BEACOPP (dose standard).

Aucune différence en termes de survie sans échec au traitement en cas d'irradiation complémentaire n'a été rapportée lors d'une analyse intermédiaire au terme d'un suivi médian de 4 ans (cf. tableau 38).

D'une manière générale, le suivi réalisé au sein des différentes études reste modeste pour évaluer l'impact d'une irradiation complémentaire sur la survie globale des patients.

❖ Toxicité

Aucune donnée de toxicités aiguës liées aux traitements n'est disponible dans les 4 études retenues.

Concernant les données de toxicités tardives, seule la survenue de second cancer a été renseignée, disponible uniquement dans l'étude publiée par Aleman *et al.* [ALEMAN2007B]. Le taux cumulé de second cancer observé à 8 ans en cas d'irradiation après réponse partielle à la chimiothérapie initiale s'avère similaire à celui observé en cas de réponse complète sans irradiation complémentaire (respectivement 5,7 % [IC95 : 3,0 ; 10,8] *versus* 5,6 % [IC95 : 3,0 ; 10,1], $p > 0,05$). Cependant, les effets secondaires à long terme de la radiothérapie apparaissant plus de 10 ans après la fin du traitement, la durée du suivi présentée dans l'étude s'avère insuffisante pour évaluer de manière satisfaisante l'augmentation radioinduite potentielle du risque de second cancer.

► Conclusions, niveaux de preuve et discussion

Les résultats des études retenues doivent être pondérés au regard des biais importants identifiés dans celles-ci :

- étude publiée par Johnson *et al.* : biais engendré suite à l'inclusion de patients en réponse partielle dans le groupe sans radiothérapie (9 %) et, à l'inverse, l'inclusion de patients en réponse complète dans le groupe avec irradiation de consolidation (20 %) [JOHNSON2010] ;
- étude publiée par Aleman *et al.* : biais de sélection des patients important (caractéristiques différentes entre les groupes) [ALEMAN2007B] ;
- analyse intermédiaire de l'essai randomisé HD12 mené par le groupe GHSG :
 - ✓ proportions non décrites de patients en réponse complète ou partielle dans les différents protocoles de traitements complémentaires évalués ;
 - ✓ biais engendré par l'irradiation d'environ 10 % des patients dans le groupe « sans radiothérapie » (patients ayant présenté une réponse minimale à la chimiothérapie ou une masse résiduelle supérieure à 2,5 cm après avis d'un panel d'experts) [EICH2007A].
- essai randomisé mené par le Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) (essai H89) :
 - ✓ proportions non décrites de patients en réponse complète ou partielle (réduction de plus de 75 % de la taille des lésions) dans les différents protocoles de traitements complémentaires évalués ;
 - ✓ les patients présentant une réponse inférieure à 75 % ont été traités par un schéma de rattrapage précoce comportant une intensification thérapeutique sans irradiation [FERME2006].
- confusion potentielle dans la littérature entre réponse partielle et masses résiduelles non évolutives.

Dans ce contexte, les conclusions et les niveaux de preuve, présentés dans le tableau 10, ont respectivement été rédigés et attribués au regard de ces différents éléments, mais également de la qualité méthodologique et de la cohérence des études analysées.

Tableau 10. Impact de l'addition de la radiothérapie - Conclusions et niveaux de preuve

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiants	Cohérence des résultats	Conclusions	Niveaux de preuve
Survie globale	3	[ALEMAN2007B] [JOHNSON2010] [FERME2006]	Non	Le suivi réalisé au sein des études reste modeste pour évaluer l'impact réel d'une irradiation complémentaire en cas de réponse partielle à la chimiothérapie initiale. Si le bénéfice d'une irradiation complémentaire n'est pas rapporté systématiquement, aucun impact délétère n'est en revanche observé dans les 3 études	C
Survie sans progression	1	[JOHNSON2010]	Non applicable	L'irradiation en cas de réponse partielle à la chimiothérapie initiale permet d'obtenir une survie sans progression à 5 ans supérieure à celle observée en cas de réponse complète sans irradiation complémentaire	C
Survie sans échec au traitement	2	[ALEMAN2007B] [EICH2007A]	Oui	Aucun impact significatif de l'addition d'une irradiation des territoires initialement atteints n'a été rapporté dans les 2 études	C
Toxicité à long terme	1	[ALEMAN2007B]	Non applicable	Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer de manière satisfaisante l'augmentation potentielle des toxicités en particulier du risque de second cancer radioinduit	C

Dans les études analysées, l'évaluation de la réponse a systématiquement été faite selon les anciens critères de réponse, c'est-à-dire à partir d'une évaluation morphologique seule [CHESON1999].

Les résultats des études analysées ne tiennent pas compte de l'actualisation de ces critères proposés en 2007 et dans lesquels les résultats de la TEP-FDG sont intégrés [CHESON2007A].

Recommandations

Une irradiation complémentaire en cas de réponse partielle à la chimiothérapie initiale ne peut être recommandée à titre systématique pour les formes disséminées au regard des changements récents des critères d'évaluation de la réponse⁹. Son indication doit faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire en tenant compte de la chimiothérapie administrée, de la réponse et de l'étendue des volumes à irradier.

9 [CHESON2007A] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2007;25(5):579-86.

Intitulé de la question 6

Dans le traitement des formes de l'enfant et de l'adolescent, existe-t-il une indication pour une chimiothérapie seule, sans irradiation ?

Les lymphomes de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent représentent moins de 10 % des formes observées, soit moins de 150 nouveaux cas par an en France. La médiane d'âge est de 14 ans et cette pathologie est exceptionnelle avant 5 ans.

Les succès thérapeutiques observés dès la fin des années 60, basés sur une radiothérapie étendue et une chimiothérapie de type MOPP, ont mis en évidence les séquelles liées à la radiothérapie à doses conventionnelles (40 Gy) en champs étendus (mantelet ou Y inversé) chez l'enfant et ont conduit à de profonds changements dans ses modalités. Il s'agissait principalement des conséquences sévères sur la croissance musculo-squelettique des zones irradiées, des complications cardiovasculaires et thrombotiques, l'apparition de seconde tumeur maligne dans les territoires irradiés. Parallèlement, les conséquences sur la fertilité masculine et féminine, des risques de leucémies secondaires liées aux fortes doses d'agents alkylants des cycles répétés de MOPP et les risques pulmonaires liés aux cycles multiples d'ABVD ont été mieux reconnus.

Dès le début des années 80, les modalités du traitement combiné ont évolué en associant une irradiation des régions ganglionnaires pathologiques au diagnostic (20-25 Gy) et un nombre restreint de cycles de chimiothérapie dans le but de limiter les doses cumulées d'anthracyclines, de bléomycine ou d'agents alkylants sans pour autant pénaliser les chances de guérison.

L'intensité et la durée de la chimiothérapie sont définies comme pour l'adulte selon la présentation initiale de la maladie (incluant le stade, les signes généraux et biologiques inflammatoires). Cependant, la définition des groupes pronostiques n'est pas univoque et reste hétérogène entre les groupes coopérateurs de recherche rendant difficile la comparaison des résultats des études, de surcroît établis sur des effectifs parfois limités.

Afin de diminuer le risque de séquelles tout en maintenant les chances de guérison, la stratégie de traitement doit être adaptée au plus près du pronostic de la maladie. Dans ce sens, plusieurs pistes de réflexions sont aujourd'hui engagées.

Des protocoles alternatifs de chimiothérapie ont montré des résultats intéressants et permettraient de limiter l'exposition aux anthracyclines, à la bléomycine et aux agents alkylants pour les formes localisées [LANDMANPARKER2000] [SCHELLONG1999].

Par ailleurs, les travaux américains du CCG/POG (Childhood cancer group/Pediatric oncology group), confortés notamment par l'étude française MDH 82, ont mis en évidence l'intérêt d'une évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie pour identifier des patients de meilleur pronostic et donc potentiellement éligibles à un traitement moins agressif [OBERLIN1992]. Cependant, les modalités pour définir la réponse à la chimiothérapie devraient encore être précisées, tels le moment optimal au cours du traitement pour l'évaluer et l'examen de référence.

Enfin, au regard des données publiées, les indications de traitement par chimiothérapie seule (quels patients ? quelles modalités ?) en limitant les doses cumulatives de traitement sont l'une des pistes de réflexion les plus avancées et figurent parmi les questions actuellement les plus débattues chez ces patients. L'analyse des données ici présentée a pour objectif d'établir un état des lieux des connaissances sur cette question.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 5 références incluant une population pédiatrique spécifiquement :

- quatre essais randomisés comparant une chimiothérapie et une chimiothérapie associée à une radiothérapie [HUTCHINSON1998] [KUNG2006] [WEINER1997] [NACHMAN2002] ;
- une étude non randomisée comparant une chimiothérapie et une chimiothérapie associée à une radiothérapie [DORFFEL2003].

Les caractéristiques des essais retenus sont précisées dans le tableau 39.

► Synthèse des données

❖ Bénéfices de la radiothérapie

Parmi les 5 études retenues, 3 d'entre elles ont comparé un traitement combiné à une chimiothérapie seule, quelle que soit la réponse obtenue à la chimiothérapie [HUTCHINSON1998] [KUNG2006] [WEINER1997].

Tous patients confondus, ces 3 études ont rapporté une tendance à un bénéfice du traitement combiné en comparaison à une chimiothérapie seule (en survie sans échec du traitement et survie globale) (cf. tableau 40). Cependant, quelle que soit l'étude, cette différence n'est statistiquement pas significative.

❖ Bénéfice de la radiothérapie selon la réponse à la chimiothérapie

Weiner *et al.* ont également présenté les résultats observés dans le sous-groupe des 161 enfants et adolescents en réponse complète après les 8 cycles de chimiothérapie. Tous les patients inclus présentaient une forme disséminée de la maladie.

À 5 ans, la survie sans échec du traitement dans le groupe traité par chimiothérapie seule a été de 82 % et n'était statistiquement pas différente du groupe irradié (87 %, $p = 0,636$). Les données en survie globale ne sont pas rapportées.

Par ailleurs, parmi l'ensemble des patients de l'étude et indépendamment de l'irradiation, une réponse complète à 3 mois de la chimiothérapie ($N = 54$) serait associée à une meilleure survie sans échec du traitement à 5 ans (94 % *versus* 78 %, $p = 0,03$) ; il en est de même pour un âge plus jeune ($N = 76$; 89 % (≤ 13 ans) *versus* 72 % (> 13 ans), $p = 0,017$).

Nachman *et al.* ont évalué l'impact d'une irradiation des territoires initialement atteints en cas de réponse complète à la chimiothérapie [NACHMAN2002]. Les 2 protocoles s'avèrent comparables en termes de survie globale (cf. tableau 41). En revanche, en termes de survie sans échec du traitement, les auteurs ont rapporté un bénéfice significatif en cas d'irradiation complémentaire. La randomisation a été arrêtée prématurément en raison d'un nombre significativement plus élevé de rechutes dans le bras sans irradiation. Dans cette étude, près de 70 % des patients présentaient un stade I ou II, les auteurs n'ont pas rapporté les résultats selon les différents stades.

Dorffel *et al.* ont évalué chez 1 018 patients l'efficacité d'une irradiation des territoires initialement atteints après chimiothérapie. Dans cette étude, les protocoles de chimiothérapie étaient adaptés au stade initial de la tumeur (cf. tableau 39). En cas de réponse complète, aucune irradiation complémentaire n'était réalisée. En cas de réponse partielle, la dose était adaptée à la réponse obtenue (cf. tableau 39). Tous stades initiaux confondus, la survie sans récurrence à 5 ans a été supérieure chez les patients irradiés (0,88 % *versus* 0,94 %, $p = 0,049$). En revanche, les analyses montrent des tendances différentes selon les sous groupes considérés : à l'inverse des groupes les

plus avancés (TG2 et TG3), pour le groupe TG1 (stades I et IIA), il n'y a pas de différence de survie sans récurrence à 5 ans (0,94 % *versus* 0,97 %, $p = 0,51$). En termes de survie globale, les auteurs n'ont rapporté aucune différence entre les groupes étudiés.

► Conclusions, niveaux de preuve et discussion

Les niveaux de preuve présentés dans le tableau 11 tiennent compte de la qualité méthodologique des études analysées.

Tableau 11. Bénéfices de la radiothérapie - Conclusions et niveaux de preuve

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiants	Cohérence des résultats	Conclusions	Niveaux de preuve
Survie sans échec du traitement	3	[HUTCHINSON1998] [KUNG2006] [WEINER1997]	Oui	Le bénéfice observé en cas de traitement combiné, sans prise en compte de la réponse à la chimiothérapie initiale, n'est pas significatif	B2
	2	[WEINER1997] [NACHMAN2002]	Oui	En cas de réponse complète : le bénéfice d'une irradiation n'atteint la significativité que pour 1 étude	B2
	0	-	Non applicable	En cas de réponse partielle, il n'y a pas de donnée permettant d'évaluer le bénéfice potentiel d'une irradiation complémentaire pour ce critère de jugement	D
Survie globale	3	[HUTCHINSON1998] [KUNG2006] [WEINER1997]	Oui	Le bénéfice observé en cas de traitement combiné, sans prise en compte de la réponse à la chimiothérapie initiale, n'est pas significatif	B2
	1	[NACHMAN2002]	Non applicable	En cas de réponse complète, l'addition d'une irradiation complémentaire n'apporte pas de bénéfice en termes de survie globale	B2
	0	-	Non applicable	En cas de réponse partielle, il n'y a pas de donnée permettant d'évaluer le bénéfice potentiel d'une irradiation complémentaire pour ce critère de jugement	D
Survie sans récurrence	1	[DORFFELL2003]	Non applicable	En cas de réponse partielle, l'addition d'une irradiation complémentaire permet d'obtenir une survie sans récurrence comparable à celle des patients en réponse complète qui n'ont pas eu d'irradiation en cas de stade localisé et avancé Pour les stades intermédiaires, l'irradiation complémentaire permet d'obtenir une probabilité de survie supérieure à celle des patients en réponse complète sans traitement complémentaire	B2
	0	-	Non applicable	Il n'y a pas de donnée disponible permettant d'évaluer le bénéfice potentiel d'une irradiation complémentaire en cas de réponse complète pour ce critère de jugement	D

Les données tendent à montrer un bénéfice de l'irradiation en termes de survie sans échec du traitement lorsque l'on considère l'ensemble des patients, sans distinction selon la présentation initiale du lymphome et sa réponse à la chimiothérapie (niveau de preuve B2). À noter que d'une manière générale, le suivi réalisé au sein des différentes études reste insuffisant pour évaluer l'impact d'une irradiation complémentaire sur la survie globale des patients.

Concernant les formes localisées, les données actuellement disponibles ne permettent pas d'identifier de patients pour lesquels une chimiothérapie seule pourrait être proposée. Des investigations complémentaires dans cette population sont requises et la participation à des essais cliniques doit être encouragée.

Chez les patients présentant une forme disséminée ou intermédiaire de lymphome de Hodgkin et présentant une bonne réponse à la chimiothérapie lorsqu'elle est évaluée après 2 à 4 cycles, le bénéfice de la radiothérapie observé semble moindre dans l'étude publiée par Weiner *et al.* par rapport au bénéfice observé par Nachman *et al.* [WEINER1997] [NACHMAN2002].

Au regard des données disponibles et des études publiées avant l'utilisation de la TEP-FDG, il reste aujourd'hui préconisé d'utiliser une irradiation complémentaire pour les stades intermédiaires et disséminés en cas de réponse complète ou partielle à une chimiothérapie initiale de 4 à 6 cycles.

Les indications de la radiothérapie sont actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai européen (protocole EuroNet-PHL-C1¹⁰). Dans cet essai de phase III, les patients en rémission complète, partielle et négative à la TEP-TDM après 2 cycles d'OEPA ne reçoivent pas d'irradiation complémentaire au terme de la chimiothérapie initiale (2 à 6 cycles) quel que soit leur groupe thérapeutique initial.

Par ailleurs, d'autres réflexions existent chez les enfants en convergence avec celles menées actuellement chez l'adulte :

- le choix du meilleur traitement initial et en particulier la dose cumulée des médicaments utilisés afin de diminuer la toxicité sans pénaliser la survie. Il faut noter qu'à l'heure actuelle, les doses cumulées élevées d'anthracyclines utilisées notamment dans les formes disséminées de l'adulte ne sont pas recommandées chez l'enfant ;
- la place de la TEP-FDG d'une part dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie initiale et sa valeur pronostique et, d'autre part, dans la définition des indications de la radiothérapie complémentaire ;
- la stratification des patients ;
- les complications à long terme liées aux traitements.

Compte tenu des données actuellement disponibles, l'indication et les modalités de la radiothérapie sont actuellement encore en cours d'évaluation. Il est donc recommandé de proposer d'inclure ces enfants et adolescents dans des protocoles d'essais thérapeutiques.

10 Présentation de l'essai EuroNet-PHL-C1 disponible sur <http://www.e-cancer.fr/les-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques?task=detailEtudeetidFiche=999>

Recommandations

Le traitement actuel des formes de l'enfant et de l'adolescent repose sur une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie.

Une chimiothérapie exclusive ne peut à ce jour être recommandée dans le traitement des formes pédiatriques, quels que soient le stade initial et la réponse obtenue.

L'indication et les modalités de la radiothérapie sont encore en cours d'évaluation. En cas d'irradiation étendue ou d'organe, la décision doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Il est recommandé de proposer d'inclure ces enfants et adolescents dans des protocoles d'essais thérapeutiques.

Intitulé de la question 7

Évaluation précoce de la réponse : existe-t-il une indication à la réalisation d'une TEP-FDG en cours de traitement initial ?

Afin d'adapter au mieux le traitement au pronostic de la maladie, certains auteurs proposent une nouvelle approche (« response adapted strategy ») : l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie par une TEP-FDG (après les 2 à 4 premiers cycles) permettrait d'adapter le traitement selon la réponse obtenue. L'analyse des données a pour objectif de préciser les performances de la TEP-FDG dans l'évaluation de la réponse en cours de traitement initial et son impact sur la stratégie thérapeutique (voire sur le pronostic de la maladie).

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 10 références (cf. tableau 42) :

- quatre études rétrospectives évaluant la valeur pronostique de la TEP ou TEP-TDM [ADVANI2007] [BARNES2011] [GALLAMINI2011] [MARKOVA2011] ;
- trois études prospectives évaluant les performances et la valeur pronostique de la TEP ou TEP-TDM [CERCI2010] [GALLAMINI2007] [STRAUS2011] ;
- une étude prospective comparant les performances de la TEP et d'une combinaison d'examen d'imagerie (IRM cervico-abdomino-pelvienne, échographie et TDM thoracique) [FURTH2009] ;
- une étude prospective évaluant la valeur pronostique de la TEP [ZINZANI2006] ;
- une méta-analyse sur données individuelles évaluant les performances de la TEP ou TEP-TDM [TERASAWA2009B].

► Synthèse des données

❖ Performances et valeur pronostique de la TEP-FDG

La plupart des études retenues a testé les performances de la TEP-FDG dans l'évaluation de la réponse après 2 cycles de chimiothérapie (cf. tableau 43). Il y a une grande variabilité des données de sensibilité et de spécificité de la TEP-FDG entre les différentes études potentiellement due à l'absence de normalisation des critères d'interprétation de la TEP et donc à la diversité des critères utilisés ou encore au type de machine employé (cf. tableau 43).

Dans le cadre d'une analyse poolée des données de 7 études (360 patients adultes ou adolescents), Terasawa *et al.* ont rapporté une sensibilité et une spécificité de respectivement 81 % et 97 % pour les formes disséminées avec risque faible ou intermédiaire (score pronostique international (SPI) : 0-3) (cf. tableau 43). Parmi les 9 autres études retenues, 2 d'entre elles présentent des données de performances pour les formes disséminées spécifiquement [CERCI2010] [GALLAMINI2007]. Les résultats rapportés sont cohérents avec les données prises en compte dans la méta-analyse. Un bénéfice significatif de survie sans progression ou sans échec a systématiquement été rapporté en cas de formes disséminées chez les patients pour lesquels la TEP-FDG en cours de traitement s'est avérée négative (cf. tableau 44). Une analyse multivariée, présentée uniquement dans 2 études, rapporte une valeur pronostique indépendante d'une TEP-FDG après 2 cycles de chimiothérapie sur la survie sans progression (HR = 35,3 [IC95 : 17,3 ; 72,1], $p < 0,0001$) et sans échec (HR = 4,48 [IC95 : 1,7 ; 10,2], $p = 0,001$) [GALLAMINI2007] [GALLAMINI2011].

Deux études ont évalué la valeur pronostique de la TEP-FDG sur la survie en incluant à la fois des formes localisées et disséminées. Là encore, un bénéfice significatif de survie sans progression et sans échec en cas de TEP-FDG négative a été rapporté. Cependant, les événements étant rares et les

populations étudiées étant de tailles restreintes, la significativité des différences de survie doit être prise en compte avec prudence.

En raison de données insuffisantes, la méta-analyse publiée par Terasawa *et al.* ne présente pas de résultats concernant les formes localisées ou les populations présentant un risque élevé (SPI : 4-7). Selon Cerci *et al.* et Straus *et al.*, les performances de la TEP-FDG s'avèrent très modestes pour les formes localisées notamment en termes de sensibilité (cf. tableau 43). Un bénéfice de survie sans progression a également été observé pour les formes localisées en cas de TEP-FDG négative, mais ce bénéfice n'atteint la significativité que pour l'une des 2 études (aucune d'entre elle ne présente d'analyse multivariée).

Deux études ont pris en compte la survie globale comme critère de jugement. Aucun bénéfice en cas de TEP-FDG négative n'a été rapporté. Enfin, aucune étude retenue ne présente de résultats comparant les performances diagnostiques d'une TEP-FDG et celles d'une TDM ou d'une TEP-TDM dans l'évaluation de la réponse en cours de traitement.

► Conclusions, niveaux de preuve et discussion

Les niveaux de preuve présentés dans le tableau 12 tiennent compte de la qualité méthodologique et de la cohérence des études analysées.

Tableau 12. Intérêt de la TEP-FDG dans l'évaluation en cours de traitement initial - Conclusions et niveaux de preuve

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiants	Cohérence des résultats	Conclusions	Niveaux de preuve
Performances de la TEP	3	[TERASAWA2009B] [CERC2010] [GALLAMINI2007]	Oui	La TEP-FDG présente de bonnes performances dans l'évaluation de la réponse après 2 cycles de chimiothérapie. Une TEP positive après 2 cycles de chimiothérapie semble pouvoir prédire les mauvais répondeurs pour les formes disséminées avec risque faible ou intermédiaire	B2
	2	[CERC2010] [STRAUS2011]	Oui	Les données disponibles sont cohérentes mais restent insuffisantes pour évaluer de manière satisfaisante les performances de la TEP-FDG dans l'évaluation de la réponse en cours de traitement pour les formes localisées ou les populations à risque élevé (SPI : 4-7)	C
	0	-	Non applicable	Il n'y a pas de données disponibles permettant de comparer les performances d'une TEP-FDG et celles d'une TDM ou d'une TEP-TDM dans l'évaluation de la réponse en cours de traitement	D
Survie sans progression	3	[GALLAMINI2007] [ZINZANI2006] [MARKOVA2011]	Oui	Formes disséminées : la valeur pronostique d'une TEP-FDG après 2 cycles de chimiothérapie reste à confirmer	C
	2	[BARNES2011] [STRAUS2011]	Oui	Formes localisées : les données disponibles sont cohérentes mais restent insuffisantes pour évaluer la valeur pronostique d'une TEP-FDG en cours de traitement	C
Survie sans échec	1	[GALLAMINI2011]	Non applicable	Formes disséminées : la valeur pronostique d'une TEP-FDG après 2 cycles de chimiothérapie reste à confirmer	C
	0	-	Non applicable	Formes localisées : il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer la valeur pronostique d'une TEP en cours de traitement	D
Survie globale	2	[BARNES2011] [CERC2010]	Oui	Les données disponibles sont cohérentes mais restent insuffisantes pour évaluer la valeur pronostique d'une TEP-FDG en cours de traitement pour ce critère de jugement	C

Les données disponibles tendent à montrer un lien statistique entre la réponse évaluée en cours de traitement (réponse précoce) et le pronostic de la maladie (formes disséminées : niveau de preuve C ; formes localisées : niveau de preuve C ou D selon le critère de jugement retenu).

La réalisation d'une TEP-FDG en cours de traitement permettrait donc d'affiner au niveau individuel l'évaluation du pronostic, mais son interprétation devrait tenir compte de différents critères de manière non standardisée selon les études. Les données actuelles ne permettent donc pas de préciser l'interprétation qu'il faut faire des résultats de la TEP-FDG en fonction de ces différents critères, en particulier :

- des caractéristiques initiales de la maladie (stade, index pronostique) ;
- du moment de sa réalisation (après deux à quatre cycles de chimiothérapie) ;
- des critères d'interprétation de la TEP-FDG utilisés ;
- du protocole de chimiothérapie ;
- des conditions techniques de réalisation.

De plus, le bénéfice clinique d'une stratégie thérapeutique adaptée à l'évaluation précoce de la réponse n'est à ce jour pas démontré. La valeur décisionnelle d'une TEP-FDG réalisée en cours de traitement n'est donc pas établie.

Pour les formes localisées :

- une TEP-FDG après deux cycles peut être utile pour documenter une réponse partielle ou une suspicion de progression de la maladie. Cette situation est rare, et l'intérêt de la TEP-FDG dans cette situation n'est pas établi. Sa réalisation doit donc être limitée aux seuls essais thérapeutiques.

Pour les formes disséminées :

- une TEP-FDG après deux cycles ne doit être réalisée que dans le cadre d'essais thérapeutiques ;
- une TEP-FDG après quatre cycles de chimiothérapie peut être proposée (uniquement pour la population adulte). En effet, malgré l'absence de données ayant évalué la supériorité d'un traitement adapté à la réponse, il existe un consensus dans les pratiques sur l'intérêt de cette évaluation. Celle-ci permet d'identifier précocement les patients à risque d'échec ou de rechute, justifiant en cas de maladie active et histologiquement confirmée, un traitement de rattrapage sans attendre la fin du traitement initial. Cette évaluation reposait de manière historique et empirique sur l'examen clinique et la TDM. Les données disponibles ont montré les performances de la TEP-FDG dans l'évaluation des lésions résiduelles actives. Il apparaît donc légitime d'intégrer la réalisation d'une TEP-FDG dans l'évaluation intermédiaire.

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'intérêt d'une TEP-FDG en cours de traitement dans la population pédiatrique. Son indication est en cours d'évaluation. Il n'est donc pas recommandé de réaliser une TEP-FDG en cours de traitement pour cette population de patients sauf dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Recommandations

Une TEP-FDG après deux cycles de chimiothérapie ne doit être réalisée que dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Une TEP-FDG après quatre cycles de chimiothérapie peut être proposée pour les formes disséminées afin d'identifier les patients réfractaires ou à haut risque d'échec thérapeutique.

L'indication de la TEP-FDG dans la population pédiatrique est en cours d'évaluation. Il n'est donc pas recommandé de la réaliser en dehors d'essais thérapeutiques.

Intitulé de la question 8

Évaluation de la réponse : existe-t-il une indication à la réalisation d'une TEP-FDG en fin de traitement initial ?

Ces dernières années, la réalisation d'une TEP-FDG en fin de traitement est de plus en plus répandue dans les pratiques cliniques. L'analyse des données a pour objectif de préciser les performances de l'examen dans la caractérisation des masses résiduelles, sa valeur pronostique et son impact attendu sur la prise en charge du patient.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 11 références (cf. tableau 45) :

- trois études rétrospectives évaluant la valeur pronostique de la TEP-FDG ou TEP-TDM [BARNES2011] [LOPCI2011] [MARKOVA2011] ;
- une étude prospective évaluant les performances de la TEP-FDG [GALLAMINI2006] ;
- une étude prospective comparant les performances de la TEP-FDG et d'une combinaison d'examen d'imagerie (IRM cervico-abdomino-pelvienne, échographie et TDM thoracique) [FURTH2009] ;
- une étude rétrospective évaluant les performances et la valeur pronostique de la TEP-FDG [MOLNAR2010] ;
- une étude rétrospective évaluant les performances de la TEP-TDM [SCHAEFER2007] ;
- une étude prospective évaluant les performances et la valeur pronostique de la TEP-FDG [STRAUS2011] ;
- deux revues systématiques évaluant les performances de la TEP-FDG [KWEE2008] [TERASAWA2008] ;
- une méta-analyse sur données publiées évaluant les performances de la TEP-FDG [ZIJLSTRA2006].

► Synthèse des données

❖ Performances et valeur pronostique de la TEP-FDG

La plupart des études retenues ont évalué les performances et la valeur pronostique d'une TEP-FDG non couplée à une TDM (cf. tableau 45). Au même titre que pour l'évaluation en cours de traitement, il y a également une variabilité importante des données de sensibilité et de spécificité de la TEP-FDG entre les différentes études pour l'évaluation de la réponse en fin de traitement.

Dans le cadre d'une analyse poolée des données de 7 études incluant 247 patients (caractéristiques des patients (population, stade de la maladie) non décrites), Zijlstra *et al.* ont rapporté des performances diagnostiques de la TEP-FDG dans la détection de masses résiduelles à l'issue de la chimiothérapie de première ligne de 84 % pour la sensibilité et de 90 % pour la spécificité, bien qu'un nombre important d'études incluses n'ont pas utilisé de correction d'atténuation pour l'acquisition des images [ZIJLSTRA2006]. Parmi les 10 autres études retenues, 7 d'entre elles, dont 2 revues systématiques, présentent des résultats de performance pour l'évaluation de la réponse en fin de traitement (les caractéristiques des patients inclus, les traitements ou les conditions techniques de réalisation de la TEP-FDG ne sont pas précisées systématiquement). Elles rapportent des données

individuelles variant de 50 % à 100 % pour la sensibilité et de 57,1 % à 100 % pour la spécificité (cf. tableau 46).

Une seule étude présente des résultats concernant les formes localisées spécifiquement (80 patients) [STRAUS2011]. Les auteurs rapportent une spécificité de 93,3 % pour la TEP et une sensibilité de 55 % pour cette population de patients.

Les données concernant la population pédiatrique sont parcellaires et issues d'études incluant peu de patients. Selon les données disponibles, la TEP-FDG présente une bonne sensibilité (88 % - 100 %) pour la détection des masses résiduelles, mais une spécificité nettement plus modeste (57,1 % - 78 %) (cf. tableau 46). Selon Furth *et al.*, la TEP-FDG s'avère par ailleurs supérieure à l'imagerie conventionnelle pour l'évaluation de la réponse en fin de traitement [FURTH2009].

Aucune étude retenue ne présente de résultats comparant les performances diagnostiques d'une TEP-FDG et celles d'une TDM ou d'une TEP-TDM dans l'évaluation de la réponse en fin de traitement.

Cinq études présentent des données de survie en fonction des résultats de la TEP-FDG. Un bénéfice significatif de survie sans progression ou globale a systématiquement été rapporté en cas de TEP-FDG négative (cf. tableau 47). Cependant, les événements étant rares et les populations étudiées étant de tailles restreintes, la significativité des différences de survie doit être prise en compte avec prudence.

Enfin, une analyse multivariée, présentée uniquement dans 1 étude, confirme une corrélation entre les résultats de la TEP-FDG à l'issue de la chimiothérapie de première ligne et la survie sans progression à 2 ans ($p = 0,0009$) [LOPCI2011].

► Conclusions, niveaux de preuve et discussion

Les niveaux de preuve présentés dans le tableau 13 tiennent compte de la qualité méthodologique et de la cohérence des études analysées.

Tableau 13. Intérêt de la TEP-FDG dans l'évaluation en fin de traitement - Conclusions et niveaux de preuve

Critères de jugement	Nombre d'études	Identifiants	Cohérence des résultats	Conclusions	Niveaux de preuve
Performances de la TEP	8	[ZIJLSTRA2006] [TERASAWA2008] [KWEE2008] [FURTH2009] [GALLAMINI2006] [MOLNAR2010] [SCHAEFER2007] [STRAUS2011]	oui	La TEP-FDG présente de bonnes performances dans la détection des masses résiduelles à l'issue de la chimiothérapie initiale	B2
	1	[STRAUS2011]	Non applicable	Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer de manière satisfaisante les performances de la TEP-FDG dans l'évaluation en fin de traitement pour les formes localisées spécifiquement	C
	0	-	Non applicable	Il n'y a pas de données disponibles permettant de comparer les performances d'une TEP-FDG et celles d'une TDM ou d'une TEP-TDM dans l'évaluation de la réponse en fin de traitement	D
Survie sans progression	5	[BARNES2011] [LOPCI2011] [MARKOVA2011] [MOLNAR2010] [STRAUS2011]	Oui	La valeur pronostique d'une TEP-FDG en fin de traitement reste à confirmer	C
Survie globale	1	[BARNES2011]	Non applicable	La valeur pronostique d'une TEP-FDG en fin de traitement reste à confirmer	C
	0	-	Non applicable	Il n'y a pas de données permettant d'évaluer la valeur pronostique d'une TEP-FDG en fin de traitement pour les formes disséminées spécifiquement	D

La plupart des études ont évalué les performances de la TEP-FDG non couplée à une TDM. Pour cet examen, il existe une variabilité importante des données de sensibilité (50–100 %) et de spécificité (57–100 %) dans la détection des masses résiduelles. Une analyse poolée incluant 7 études et 247 patients a montré une sensibilité de 84 % [IC95 : 71 ; 92] et une spécificité de 90 % [IC95 : 84 ; 94] [ZIJLSTRA2006].

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de distinguer son intérêt selon les différents sous-groupes de patients, en particulier en fonction du traitement reçu (chimiothérapie seule ou associée à une radiothérapie).

Une TEP-FDG en fin de traitement permet de documenter l'obtention d'une réponse métabolique complète. Sa valeur pronostique reste à confirmer (niveau de preuve C).

Elle est considérée comme particulièrement utile en fin de traitement dans les situations suivantes :

- TEP-FDG intermédiaire positive ;
- TEP-FDG intermédiaire non réalisée ;
- atteinte osseuse.

En cas de TEP-FDG intermédiaire négative ou en cas de réponse radiologique complète en fin de traitement selon les critères tomодensitométriques, une TEP-FDG peut ne pas être proposée.

Il est également préconisé de respecter un délai avant de réaliser une TEP-FDG afin de minimiser le risque de faux positif après traitement. Cheson *et al.* précisent qu'il existe un risque de réactions inflammatoires qui peut persister jusqu'à 2 semaines après la chimiothérapie et jusqu'à 2-3 mois en cas de radiothérapie ou de traitement combinant une chimiothérapie et une radiothérapie [CHESON2007A]. Afin de minimiser le risque d'erreur d'interprétation, les auteurs préconisent de ne pas réaliser la TEP-FDG avant un minimum de 3 semaines et préférentiellement 6 à 8 semaines après la fin du traitement.

Recommandations

Une TEP-FDG en complément d'une TDM de fin de traitement permet de documenter l'obtention d'une réponse métabolique complète selon les critères établis par Cheson *et al.* en 2007¹¹. Elle est particulièrement utile en cas d'atteinte ostéomédullaire initiale ou de TEP-FDG intermédiaire positive (si celle-ci a été réalisée).

Son intérêt est moindre en cas de TEP-FDG intermédiaire négative (si celle-ci a été réalisée) ou en cas de réponse radiologique complète.

Les résultats de la TEP-FDG doivent être confrontés dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire aux autres examens.

Il est préconisé de respecter un délai avant de réaliser une TEP-FDG, afin de minimiser le risque de faux positif après traitement. Le risque de réactions inflammatoires peut persister jusqu'à 2 semaines après la chimiothérapie et jusqu'à 2-3 mois en cas de radiothérapie ou de traitement combinant une chimiothérapie et une radiothérapie¹¹. Afin de minimiser le risque d'erreur d'interprétation, il est préconisé de ne pas réaliser la TEP-FDG avant un minimum de 3 semaines et préférentiellement 6 à 8 semaines après la fin du traitement.

11 [CHESON2007A] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(5):579-86.

Intitulé de la question 9

Quelles sont les modalités du suivi sur les premières années et à long terme ?

Le lymphome de Hodgkin est l'un des cancers présentant le meilleur pronostic sur le long terme. Grâce à l'évolution des traitements, la survie à 5 ans est aujourd'hui estimée à près de 84 % toutes formes confondues¹². Les personnes dont la maladie est survenue durant l'enfance ou l'adolescence seront particulièrement exposées à un risque de complications tardives nécessitant un suivi sur le long terme. Pour optimiser le suivi, il est important d'impliquer les patients concernant notamment le respect des règles hygiénodététiques et la prévention du risque de complications.

Les complications les plus graves ne sont pas exclusivement liées aux traitements administrés, mais peuvent être liées aux facteurs de risques présents dans la population générale (cardiovasculaires notamment) et pouvant être source de survenue de seconds cancers et de maladies cardiovasculaires.

Les 10 premières années suivant le diagnostic, la progression du lymphome constitue la première cause de mortalité, représentant entre 15 et 30 % des causes de décès [BAXI2010]. Les formes de pronostic sévère ont la plus forte mortalité sur les 5 premières années, principalement attribuable à la maladie et au traitement. La grande majorité des rechutes survient avant 3 ans. En revanche, les formes de pronostic favorable exposent à des risques plus tardifs, avec une mortalité liée le plus souvent à une autre cause que la rechute, incluant en premier lieu les toxicités tardives des traitements (seconds cancers, infarctus, autres complications cardiovasculaires et toxicité pulmonaire). Après une médiane de suivi de 21 ans, 94 % des survivants présenteraient une morbidité (tous grades confondus), se traduisant chez 48 % d'entre eux par la présence d'au moins une morbidité de grade ≥ 3 (selon la Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v3.0).

En conséquence, après la prise en charge initiale d'un lymphome de Hodgkin, la surveillance cible dans un premier temps le contrôle de la rémission puis, sur le plus long terme (> 5 ans), la détection précoce des toxicités tardives des traitements. Compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature pour fonder des recommandations sur un niveau de preuve, les recommandations ici formulées sont fondées sur un avis d'experts. La discussion du groupe de travail s'est notamment appuyée sur les données présentées ci-dessous et sur les recommandations internationales disponibles. Il est à noter que l'évolution de la morbidimortalité liée aux modifications les plus récentes des traitements (réduction des volumes et dose de la radiothérapie, modifications des protocoles de chimiothérapie), ne peut être encore documentée.

12 Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, poster to the SEER web site, 2011.

Les objectifs de la surveillance sont :

- confirmation de la rémission ;
- détection précoce d'une récurrence ;
- détection des séquelles et complications ;
- suivi des facteurs de risque et respect des règles d'hygiène de vie ;
- évaluation de l'impact personnel, familial et professionnel de la maladie et de son traitement ;
- prise en compte d'une fatigue et de troubles neurocognitifs.

Dans tous les cas, le suivi doit être adapté à la situation individuelle de chaque patient, en tenant compte notamment de son pronostic initial, du traitement reçu, de l'âge du patient et de ses comorbidités. Pour chaque type de complications identifiées, les risques peuvent différer en fonction des traitements reçus.

► Résultats de la sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique ont permis de retenir 29 références :

- 7 revues ou recommandations internationales [HODGSON2008] [BAXI2010] [NCCN2011] [NG2009] [ADAMS2007] [NG2011] [VANLEEUEWENSEGAR2011] ;
- 22 études (partie seconds cancers spécifiquement) [ALEMAN2003] [CURTIS2006] [SWERDLOW2000] [NG2002] [DORES2002] [ROYLE2010] [HANCOCK1993] [VANLEEUEWEN1994] [TINGER1997] [GERVAISFAGNOU1999] [TRAVIS2003] [VANLEEUEWEN2003] [ALMELDIN2009] [FRANKLIN2006] [HODGSON2007] [TRAVIS2007] [ALEMAN2007] [SWERDLOW2001] [TRAVIS2002] [SCHONFELD2006] [NG2008A] [DIEHL2003].

► Synthèse des données

❖ Contrôle de la rémission

Tous stades confondus, on estime qu'entre 10 % et 30 % des patients auront une récurrence de leur lymphome. Sur les 15 premières années après le diagnostic, elle constitue la principale cause de décès, la majorité survenant les 5 premières années.

Chez un patient sur deux, la récurrence se manifeste au niveau de(s) l'aire(s) ganglionnaire(s) initialement atteinte(s).

En complément de l'examen clinique (recherche d'une masse tumorale, fièvre, sueurs nocturnes ou perte de poids) plusieurs examens pourraient participer à la détection de cette rechute mais leur contribution respective et impact sur le pronostic de la maladie n'est à ce jour pas encore clairement établi, en particulier chez un patient asymptomatique [NG2010]. Les examens discutés incluent en particulier le bilan biologique (en particulier NFS, VS), l'imagerie morphologique (radiographie ou scanner thoracique) et l'imagerie fonctionnelle (TEP-FDG).

► Principales complications

❖ Seconds cancers

La survenue d'un second cancer représente la deuxième cause de mortalité chez les patients traités pour un lymphome de Hodgkin [ALEMAN2003]. La mortalité liée à la survenue de tumeurs solides augmente progressivement pour représenter la principale cause de décès 15 à 20 ans après le diagnostic [ALEMAN2003].

Les études épidémiologiques disponibles dans la littérature concluent à un risque relatif de seconds cancers (solides et hématopoïétiques) compris entre 2,2 et 4,6 selon les études [CURTIS2006] [SWERDLOW2000] [NG2002] [DORES2002] [ROYLE2010]. Les principales localisations concernées sont présentées dans le tableau 14.

Tableau 14. Classement des principales localisations selon l'excès de risque absolu

Niveau de risque	Localisation du second cancer	RR*	Excès de risque absolu (/10 000 personnes années)		
			[CURTIS2006]	[DORES2002]	[NG2002]
Risque de niveau 1	Sein	2,45	17	11	21
Risque de niveau 2	Poumon	2,76	10	10	11
	Lymphome non hodgkinien	5,81	8	5	14
	Leucémie aiguë myéloïde	18,59	6	6	14
Risque de niveau 3	Endomètre	2,28	3	-	-
	Tissu mou	8,44	2		
	Côlon	1,48	2		
	Estomac	3,10	2		
	Thyroïde	3,03	1		
	Mélanome cutané	1,61	1		
	Glandes salivaires	10,72	1		

* : données issues de l'étude publiée par Curtis *et al.* [CURTIS2006] ; RR : risque relatif ; A : adulte ; N : effectif ; np : non précisé ; P : pédiatrique ; Pop. : population.

Le surrisque de seconds cancers après lymphome de Hodgkin existe à tous les âges de diagnostic, mais est d'autant plus élevé que le patient est jeune [ALEMAN2003] [CURTIS2006]. Ainsi, les patients diagnostiqués avant 20 ans ont un risque de développer un cancer multiplié par plus de 8 dans l'étude publiée par Curtis *et al.* [CURTIS2006].

Les tumeurs solides se développent tardivement avec un risque global qui persiste au-delà de 30 ans [ALEMAN2003] [CURTIS2006].

Ce risque devient significatif pour :

- le cancer du sein après 10 ans de suivi [SWERDLOW2000] [NG2002] [CURTIS2006] [DORES2002] ;
- le cancer du poumon, d'autant plus tôt que le patient est âgé au diagnostic (dès la première année pour les patients > 40 ans, 5-9 ans entre 20 et 39 ans, à partir de 10 ans pour les patients < 20 ans) [CURTIS2006] ;
- le cancer de la thyroïde à partir de 10 ans après le diagnostic [SWERDLOW2000] [CURTIS2006] ;

- la cinétique de survenue des lymphomes non hodgkiniens et des leucémies est plus rapide avec un surrisque qui apparaît dès les premières années de suivi (moins de 5 ans), et se traduit pour les leucémies aiguës myéloïdes, par un pic rencontré 5 à 9 ans après le diagnostic [SWERDLOW2000] [DORES2002] [NG2002] [CURTIS2006] et persistant jusqu'à plus de 25 ans.

La méta-analyse publiée par Franklin *et al.* en 2006 (15 études ; 3 343 patients diagnostiqués entre 1966 et 1998) a montré que le risque de seconds cancers était plus important lors de traitements basés uniquement sur la radiothérapie par rapport aux traitements combinant radiothérapie et chimiothérapie [FRANKLIN2006]. En effet, lorsque les traitements sont combinés, il y a une diminution de la taille des champs irradiés et une diminution des doses administrées. De plus, les traitements combinant chimiothérapie et radiothérapie seraient eux-mêmes plus à risque que les traitements à base de chimiothérapie seule [FRANKLIN2006].

❖ Facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein

Radiothérapie : l'augmentation du risque de cancer du sein après irradiation pour un lymphome de Hodgkin est bien décrite dans la littérature [HANCOCK1993] [VANLEEUEWEN1994] [TINGER1997] [GERVAISFAGNOU1999] [TRAVIS2003] [VANLEEUEWEN2003] [ALMELDIN2009]. Selon l'étude cas-témoin publiée par Van Leeuwen *et al.*, le surrisque de cancer du sein apparaît pour des doses d'irradiation supérieures à 38,5 Gy [VANLEEUEWEN2003]. Le risque est plus important pour les femmes ayant reçu une irradiation grand champ *versus* une irradiation plus focale [FRANKLIN2006]. Ce surrisque existe en particulier pour les patientes les plus jeunes : selon les études, il est restreint aux patientes âgées de moins de 25 ans au moment du diagnostic [SWERDLOW2000], de moins de 35 ans dans l'étude de Ng *et al.* [NG2002] et de moins 54 ans dans celle de Royle *et al.* [ROYLE2010].

Chimiothérapie : d'après l'étude publiée par Hodgson *et al.* réalisée à partir des données de 13 registres américains et européens, la chimiothérapie est également associée à une augmentation de risque de cancer du sein avec cependant un niveau de risque moindre comparé à la radiothérapie [HODGSON2007]. Il a été montré que les traitements à base d'agents alkylants (seuls ou associés à la radiothérapie) diminueraient ce risque vraisemblablement en lien avec un phénomène de ménopause précoce [SALLOUM1996] [GERVAISFAGNOU1999] [TRAVIS2003] [VANLEEUEWEN2003] [TRAVIS2007]. Les protocoles de chimiothérapie modernes induisent une moins grande toxicité ovarienne, limitant l'effet protecteur que pourrait avoir une ménopause précoce sur la survenue de cancer du sein après un lymphome de Hodgkin [ALEMAN2007].

❖ Facteurs de risque de survenue d'un cancer du poulmon

Radiothérapie ou chimiothérapie : le surrisque de cancer du poulmon existe pour les patients traités par irradiation ou par agents de chimiothérapie en particulier la mechlorethamine et le procarbazine [SWERDLOW2001] [TRAVIS2002].

Le surrisque apparaît plus important pour les patients traités par irradiation (risque relatif : 3,43 *versus* 2,18) [CURTIS2006]. Le risque est lié à la dose d'irradiation reçue par le poulmon ainsi qu'au nombre de cycles de chimiothérapie administrés [TRAVIS2002].

La probabilité pour les fumeurs de développer un cancer du poulmon après un diagnostic de lymphome de Hodgkin est plus de 5 fois supérieure à celle des non-fumeurs [LEAHY2008].

❖ Facteurs de risque de survenue d'une leucémie aiguë myéloïde

Chimiothérapie : le surrisque de leucémie myéloïde concerne tous les patients, mais en particulier les patients traités par chimiothérapie (seule ou avec de la radiothérapie) (risque

relatif : 11,3 [IC95 : 8,5 ; 14,7] par rapport aux patients n'ayant reçu que de la radiothérapie (risque relatif : 5,4 [IC95 : 3,7 ; 7,7], $p < 0,001$) [SCHONFELD2006].

Le risque de leucémie après un lymphome de Hodgkin lié à l'utilisation d'agents alkylants a été mis en évidence avec une forte relation dose-réponse [VANLEEUWEN1994].

Selon Ng *et al.*, le remplacement du régime MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine, vinblastine et prednisone) par le régime ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) diminuerait ce risque [NG2008A]. Cependant des agents connus pour leur propriété leucémogène sont toujours utilisés dans les protocoles BEACOPP (bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, procarbazine et prednisone [DIEHL2003].

❖ Facteurs de risque de survenue d'un lymphome non hodgkinien

Les conclusions des études portant sur les facteurs de risque de survenue d'un lymphome non hodgkinien après un lymphome de Hodgkin ne sont pas claires. Selon une cohorte de 1 939 enfants et adolescents néerlandais atteints d'un lymphome de Hodgkin, le risque de lymphome non hodgkinien ne varie pas de façon significative entre les groupes de patients classés en fonction de la thérapie administrée [VANLEEUWEN1994].

❖ Synthèse : facteur de risque et évolution du risque au cours du temps

L'évolution du risque au cours du temps des différents types de seconds cancers identifiés et leurs facteurs de risque associés sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15. Facteurs de risque et évolution du risque au cours du temps - Synthèse

Second cancer	Evolution du risque
CANCER DU SEIN	
Evolution du risque	Risque accru à partir de 10 ans
Facteurs de risque	Sexe féminin Âge plus jeune au moment du traitement (< 25-30 ans) Radiothérapie (dose dépendant, volume dépendant (EF-RT versus IF-RT) Chimiothérapie seule (rôle vraisemblablement variable selon la molécule)
Facteurs protecteurs	Ménopause précoce liée au traitement (agent alkylant)
CANCER DU POUMON	
Evolution du risque	Risque d'autant plus précoce que le patient est âgé au moment du traitement
Facteurs de risque	Radiothérapie thoracique (dose dépendant) Agent alkylant (dose dépendant) Tabac
LEUCEMIE AIGUË MYELOÏDE	
Evolution du risque	Risque présent dès la première année de suivi
Facteurs de risque	Agent alkylant (dose dépendant)
LYMPHOME NON HODGKINIEN	
Evolution du risque	Risque présent dès la première année de suivi
Facteurs de risque	Peu décrits

❖ Pathologies cardiovasculaires

Après le risque de second cancer, la toxicité cardiaque représente la deuxième cause de décès liée à une toxicité tardive.

Selon les études, le risque relatif de mortalité par cardiopathie est estimé entre 2,2 et 4,6 et l'excès de risque absolu entre 9,3 et 28 pour 10 000 personnes-année [NG2011]. Le risque de complications cardiaques augmente significativement à partir de 5-10 ans après le traitement [HODGSON2008] [NCCN2011] [NG2011] et semble persister au-delà de 20-30 ans après le traitement initial [NG2011] (cf. tableau 16). L'excès de risque absolu survient en particulier chez des patients porteurs de cofacteurs de risque cardiovasculaire [HODGSON2008], mais il ne doit pas être négligé en leur absence.

La coronaropathie représente la principale cause de décès, y compris en l'absence d'autre facteur de risque que le traitement [HODGSON2008]. L'irradiation médiastinale en est le principal facteur de risque [NG2011]. Après irradiation, les études tendent à montrer une augmentation significative de ce risque au-delà de 30 Gy [NG2011]. Le risque lié à la doxorubicine est cumulatif, moins important que celui de la radiothérapie mais potentialisé par celle-ci [HODGSON2008] [NCCN2011] [NG2011].

D'autres affections, moins fréquentes ont également été décrites (en particulier athérosclérose carotidienne et susclaviculaire, de valvulopathies et plus rarement à type d'insuffisance ventriculaire et de troubles de la conduction).

Quelques études prospectives se sont attachées à décrire la performance de différentes techniques dans la détection de ces pathologies cardiaques chez un patient asymptomatique. En revanche, le bénéfice potentiel d'une détection précoce et ses implications thérapeutiques restent à ce jour inconnus. Des premières données sur l'échographie de stress après irradiation médiastinale montrent qu'elle permet la détection précoce de formes sévères d'atteinte coronarienne, encore asymptomatiques [HODGSON2008]. Une revue de la littérature sur les différentes techniques a été publiée en 2011 par une équipe néerlandaise, et propose comme alternative le score calcique coronarien mesuré par une TDM cardiaque [VANLEEUEWENSEGAR2011]. Cependant, les quelques premières études publiées ne permettent pas d'établir la valeur pronostique de ce score et son intérêt dans le suivi des patients, en particulier en comparaison aux autres techniques.

Les enfants traités par anthracycline ou radiothérapie médiastinale présentent un risque accru d'insuffisance ventriculaire, pouvant être détectée également à un stade asymptomatique [HODGSON2008]. En revanche, la significativité clinique d'une forme asymptomatique chez l'enfant n'est pas claire, de même l'efficacité sur le long terme des traitements disponibles (notamment, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) [HODGSON2008].

Le risque de péricardite est devenu marginal avec l'amélioration des techniques d'irradiation ; il s'agit le plus souvent d'épanchements de régression spontanée.

Tableau 16. Evolution du risque de survenue de pathologies cardiovasculaires

Evolution du risque dans le temps	Augmentation du risque à partir de 5-10 ans
Facteur de risque	Radiothérapie médiastinale (dose dépendant) Anthracycline (dose cumulative – doxorubicine : > 200-300mg/m ²) [FRIEDMAN2006] Exposition aux facteurs de risque cardiovasculaires classiques (tabac, hypertension artérielle, diabète, etc.)

► Autres complications

❖ Myélosuppression et risques infectieux

La myélosuppression est l'effet secondaire le plus fréquent après une chimiothérapie et expose au risque d'infections [NCCN2011]. Il est inhabituel qu'elle persiste à distance de la chimiothérapie. En revanche, en cas de transplantation autologue ou allogénique, le risque est prolongé [NCCN2011]. En cas d'asplénie (fonctionnelle ou chirurgicale bien que n'ayant plus d'indication aujourd'hui), une vaccination préventive adaptée (antipneumococcique, méningococcique et *Haemophilus b*) est nécessaire [HODGSON2008] [NCCN2011].

❖ Toxicité pulmonaire

La bléomycine et l'irradiation médiastinale peuvent entraîner une toxicité pulmonaire. Une pneumopathie radioinduite peut apparaître peu de temps après le traitement, et évoluer vers une fibrose dans l'année suivant le traitement (pneumopathie radique aiguë). Elle peut se manifester cliniquement par la présence d'une fièvre, toux, dyspnée. Bien qu'habituellement cliniquement régressive, des anomalies aux EFR peuvent persister [HODGSON2008]. Des manifestations tardives sont également décrites.

Il existe une relation directe entre le volume irradié, le volume de parenchyme atteint et le degré d'altération de la fonction pulmonaire [BAXI2010]. De même, après traitement par bléomycine, la fibrose apparaît rarement en-dessous d'une dose 200-400 U/m² [ADAMS2007].

Le risque augmente avec l'âge, la dose reçue (effet cumulatif), en cas de traitement combinant radiothérapie et chimiothérapie (effet radiosensibilisant de la bléomycine et doxorubicine) ou de maladie pulmonaire préexistante.

Une étude a montré également qu'une association de la bléomycine à des facteurs de croissance augmenterait encore l'incidence de la pneumopathie (26 % versus 9 %) [NCCN2011]. Le NCCN recommande de ne pas utiliser de facteur de croissance à titre systématique.

❖ Troubles gonadiques

Les personnes traitées par radiothérapie pelvienne ou par chimiothérapie incluant des agents alkylants (régimes MOPP, BEACOPP) peuvent subir des complications chez la femme (ménopause précoce, menstruations irrégulières) et chez l'homme (oligo ou azoospermie). Une chimiothérapie à base d'ABVD uniquement semble avoir un impact plus faible sur la fertilité [HODGSON2008].

❖ Hypothyroïdie

Dans les 10 à 20 premières années suivant la radiothérapie, une dysfonction thyroïdienne (principalement à titre d'hypothyroïdie) serait présente chez environ 50 % des patients, dont la moitié survenant dans les 5 premières années [BAXI2010] [HODGSON2008], en particulier en cas d'irradiation cervicale et du haut médiastin [NCCN2011]. Elles restent le plus souvent infracliniques.

Le risque est d'autant plus important que la dose d'irradiation augmente [HODGSON2008] [NG2009] [ADAMS2007] (taux d'incidence cumulé à 20 ans de 20 % > 20 Gy, 30 % < 45 Gy, 50 % > 45 Gy) (cf. tableau 17).

Tableau 17. Evolution du risque d'hypothyroïdie

Evolution du risque dans le temps	Evolution continue : pic à 3-5 ans [ADAMS2007] Environ 50 % des patients dans les 10-20 premières années, dont la moitié avant la 5ème année
Facteur de risque	Radiothérapie incluant la loge thyroïdienne (dose dépendant)

► Protocoles de suivi - recommandations internationales

❖ Détection d'une rechute

Les protocoles de détection d'une rechute proposés par les recommandations internationales identifiées sont présentées dans le tableau 18.

Tableau 18. Détection d'une rechute – Recommandations internationales

Type d'examen	[ESMO2010]	[NCCN2011]	[HODSGON2008]
EXAMEN CLINIQUE			
Recherche d'une masse tumorale, de signes généraux, sueurs nocturnes, perte de poids, fièvre et toux	À 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement	Tous les 2-3 mois pendant 2 ans puis tous les 3 à 6 mois pendant 3-5 ans	-
Evaluation thyroïdienne	-	À chaque consultation	À chaque consultation
EXAMEN BIOLOGIQUE			
NFS, VS	À 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement	Tous les 2-3 mois pendant 2 ans, puis tous les 3 à 6 mois pendant 3-5 ans	-
TSH (T3 T4 si anormale de la TSH)	Si radiothérapie cervicale : à 1 ans, 2 ans puis à 5 ans (au minimum)	Si radiothérapie cervicale : dès la première année (annuellement)	Au minimum annuelle (en particulier en cas de radiothérapie à risque)
EXAMEN D'IMAGERIE			
TDM thoracique (et toute imagerie initialement anormale)	Fin du traitement : confirmation de la rémission Ultérieurement : uniquement si point d'appel clinique	(ou radiographie thoracique) tous les 6-12 mois pendant 2 à 5 ans	-
TDM abdominopelvienne Échographie abdominopelvienne	Non systématique si initialement anormale	Tous les 6-12 mois pendant 2 à 3 ans	-
TEP-TDM	Non recommandée à titre systématique	Non recommandée à titre systématique	-
TDM : tomодensitométrie ; TEP-TDM : tomographie par émission de positons couplée à une tomодensitométrie.			

❖ Détection des toxicités tardives

Les protocoles de détection d'un second cancer et des autres principales toxicités tardives proposés par les recommandations internationales identifiées sont présentées dans les tableaux 19 et 20.

Tableau 19. Détection d'un second cancer – Recommandations internationales

Type de toxicité	[HODSGON2008]	[NCCN2011]
CANCER DU POUMON		
TDM ou radiographie thoracique	Pas d'argument pour la recommander à titre systématique, éventuellement discutable chez les patients les plus à risque (radiothérapie médiastinale + agent alkylant chez un patient de plus de 40 ans, d'autant plus s'il est fumeur)	Si facteur de risque (radiothérapie thoracique, agent alkylant, tabac) : annuel En l'absence de facteur de risque : optionnel
Mesure préventive	Encourager l'arrêt du tabac	-
CANCER DU SEIN		
Autopalpation	Mensuelle	Mensuelle
Examen clinique	Annuel	Annuel
Mammographie ou IRM	Si radiothérapie médiastinale : à débiter au plus tôt 8 ans après le traitement, au plus tôt à partir de 25 ans Annuelle : < 30 ans : IRM 30-49 ans : mammographie ou en association avec une IRM si la densité mammaire compromet la lecture. La mammographie reste recommandée pour la détection des microcalcifications canalaies > 50 ans : mammographie	Si radiothérapie thoracique ou axillaire : à débiter au plus tôt 8-10 ans après le traitement et au plus tard à 40 ans Annuelle
AUTRE CANCER		
	Pour le cancer du col de l'utérus et le cancer colorectal : suivre le programme national de dépistage Le COG recommande le dépistage précoce du cancer colorectal en cas de radiothérapie pelvienne ou abdominale (dose > 25 Gy) à partir de 15 ans après le traitement, au plus tôt à partir de 35 ans En cas de nodule thyroïdien, échographie avec ponction	-
COG : Children's oncology group ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie.		

Tableau 20. Détection des autres principales toxicités – Recommandations internationales

Type de toxicité	[HODSGON2008]	[NCCN2011]	[VANLEEUEWENSEGAR2011]
MALADIES CARDIOVASCULAIRES			
Recherche d'une coronaropathie : échographie de stress	Si radiothérapie médiastinale (dose > 35 Gy) chez un adulte : exploration à 5-10 ans après le traitement	À 10 ans (y compris en l'absence de symptôme)	Pas d'échographie de stress Mesure par TDM cardiaque du score calcique des artères coronaires par électrocardiogramme : ≥ 45 ans ou ≥ 2 facteurs de risque : à 5 ans, tous les 5 ans < 45 ans et < 2 facteurs de risque : à 10 ans, tous les 5 ans
Recherche d'une insuffisance ventriculaire : échographie simple	Si radiothérapie ou anthracycline chez un enfant : exploration tous les 2-5 ans (selon l'âge et la dose) si grossesse : 3ème trimestre	-	À 10 ans, tous les 5 ans
Mesures préventives	Facteur de risque cardiovasculaire : tous les 2-3 ans avec mesure de la tension artérielle Encourager l'arrêt du tabac Antibioprophylaxie adaptée en cas de valvulopathie	Mesure de la tension artérielle	Facteur de risque cardiovasculaire : détection et prise en charge dès le bilan initial (discussion de l'indication de la radiothérapie médiastinale si patient à risque élevé) Mesure de la tension artérielle annuelle Mesure de la glycémie annuelle Auscultation carotidienne : annuelle Cholestérolémie tous les 3 ans
MYELOSUPPRESSION ET RISQUES INFECTIEUX			
Mesures préventives si asplénie	Vaccination : antipneumococcique et méningococcique (revaccination à 5 ans <i>Haemophilus b</i> tous les 5 ans	Vaccination : antigrippale annuelle (tous les patients) vaccination antipneumococcique, méningococcique et <i>Haemophilus b</i> tous les 5 ans	-
TDM : tomodensitométrie.			

► Discussion

Compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature pour fonder des recommandations sur un niveau de preuve, les recommandations ici formulées sont fondées sur un avis d'experts. La discussion du groupe de travail s'est notamment appuyée sur les recommandations internationales disponibles.

L'augmentation du risque de cancer du sein après irradiation sus-diaphragmatique pour un lymphome de Hodgkin est bien décrite dans la littérature. Les facteurs de risque actuellement reconnus sont l'exposition à une radiothérapie (risque dose et volume-dépendant), l'âge jeune au traitement et le fait d'être une femme. Le rôle de la chimiothérapie a été montré, mais doit être précisé selon les molécules considérées (cf. tableau 21).

Le risque de cancer du poumon existe pour les patients traités par irradiation ou par certains agents de chimiothérapie (en particulier méchlorethamine et procarbazine). Ce risque est d'autant plus important que le patient est fumeur et qu'il a été traité jeune (cf. tableau 21).

Il est à noter que l'évolution de la morbidimortalité liée aux modifications les plus récentes des traitements (réduction des volumes et de la dose d'irradiation, modifications des protocoles de chimiothérapie) ne peut être encore documentée.

Tableau 21. Facteurs de risque des principales complications

CANCER DU SEIN	
Évolution du risque	Risque accru à partir de 10 ans
Facteurs de risque	Sexe féminin Âge plus jeune au moment du traitement (< 25-30 ans) Radiothérapie (dose dépendant, volume dépendant (EF-RT <i>versus</i> IF-RT) Chimiothérapie seule (rôle vraisemblablement variable selon la molécule)
Facteurs protecteurs	Ménopause précoce liée au traitement (agent alkylant)
CANCER DU POUMON	
Évolution du risque	Risque d'autant plus précoce que le patient est âgé au moment du traitement
Facteurs de risque	Radiothérapie thoracique (dose dépendant) Agent alkylant (dose dépendant) Tabac
COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES	
Évolution du risque	Augmentation du risque à partir de 5-10 ans
Facteurs de risque	Radiothérapie médiastinale (dose dépendant) Anthracycline (dose cumulative – doxorubicine : > 200-300 mg/m ²) [FRIEDMAN2006] Exposition aux facteurs de risque cardiovasculaires classiques (tabac, hypertension artérielle, diabète, etc.)
DYSTHYROÏDIE	
Évolution du risque	Évolution continue : pic à 3-5 ans Environ 50 % des patients dans les 10-20 premières années, dont la moitié avant la 5 ^{ème} année
Facteurs de risque	Radiothérapie incluant la loge thyroïdienne

Recommandations

La prise en charge globale du patient (contrôle de la rémission et surveillance des effets du traitement à long terme) justifie une surveillance clinique prolongée.

Contrôle de la rémission :

- un examen clinique est indiqué tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois les 3 années suivantes, puis annuellement jusqu'à la 10^{ème} année, puis tous les 2 ans ;
- un examen biologique comportant NFS, VS est indiqué à chaque visite ;
- il est rappelé que le bénéfice d'une imagerie systématique n'est pas démontré et expose à un risque d'irradiation supplémentaire. L'indication d'une imagerie doit tenir compte des bénéfices et risques individuels attendus. Le choix et la fréquence des examens d'imagerie reposent sur la topographie de l'atteinte initiale (thoracique ou disséminée) et l'existence d'une masse résiduelle après traitement ;
- à titre d'exemple, il est proposé de réaliser le ou les examens d'imagerie médicale à 6 mois, 12 mois puis une fois par an jusqu'à 5 ans. Cette fréquence pourra être adaptée au patient et à sa maladie ;
- une TEP-FDG n'est pas recommandée à titre systématique. Toutefois, elle peut être proposée en cas de suspicion de récurrence.

Cancer du sein :

- l'autopalpation est indiquée mais n'est pas suffisante ;
- il est recommandé de débuter un suivi par imagerie à partir de 8 ans après la fin du traitement ou dès l'âge de 30 ans. Le choix de l'examen doit prendre en compte l'âge de la patiente au moment de l'examen et sa densité mammaire. Il est rappelé qu'un suivi mammographique expose la patiente aux risques liés à l'irradiation ;
- les examens pouvant être discutés sont l'IRM, la mammographie et l'échographie (en cas de seins denses)¹³.

Cancer du poumon :

- il est recommandé d'encourager et d'accompagner un sevrage tabagique. Le sevrage tabagique reste la meilleure prévention à la survenue d'un cancer bronchique ;
- il n'y a pas de stratégie spécifique pour la détection d'un cancer bronchique dans cette population.

13 Au moment de la rédaction de ces recommandations, sur saisine de l'INCa, la Haute Autorité de Santé conduit un travail relatif aux modalités de dépistage chez les femmes à haut risque de cancer du sein, dont les conclusions définitives pourront compléter cette recommandation. Note de cadrage du projet disponible à l'adresse suivante : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/note_de_cadrage_depistage_du_cancer_du_sein_-_identification_des_femmes_a_haut_risque_et_modalites_de_depistag.pdf

Complications cardiovasculaires :

- il est recommandé d'inciter les patients à ne pas fumer et d'une manière générale de s'assurer de détecter et prendre en compte les facteurs de risque cardiovasculaire ;
- un suivi cardiologique spécialisé est recommandé chez les patients après traitement et notamment avant la reprise d'une activité sportive ou, avant ou au cours d'une grossesse ;
- le rythme de consultation et le choix des examens seront déterminés par le cardiologue.

Autres complications :

- une TSH au minimum annuelle est indiquée en cas d'irradiation sus-diaphragmatique ;
- il est recommandé d'informer les patients du risque infectieux sévère qui justifie une consultation ou un avis médical précoce en cas de syndrome infectieux en particulier après irradiation splénique (ou splénectomie). Une vaccination antipneumococcique, méningococcique, *Haemophilus b* est recommandée ;
- chez la femme et l'homme, il existe un risque d'hypofertilité ou d'insuffisance ovarienne prématurée dépendant en particulier du traitement reçu et justifiant un suivi spécialisé ;
- les doses cumulées de corticoïdes employés dans certains schémas thérapeutiques peuvent justifier le dépistage d'une ostéopénie.

Formes pédiatriques :

Il est rappelé que la SFCE met à disposition des recommandations pour le suivi des patients traités pour un cancer au cours de leur enfance ou adolescence sous formes de fiches d'informations¹⁴. À titre informatif, un extrait de ces fiches (signes devant alerter, surveillance médicale et mesures de prévention individuelles) pour les seconds cancers, les complications cardiaques, osseuses, thyroïdiennes, pulmonaires, de la fertilité et post allogreffe sont présentées dans le chapitre 6. Recommandations de la SFCE.

14 L'ensemble des fiches d'informations est disponible sur le site internet de la SFCE à l'adresse suivante : <http://sfce1.sfpediatricie.com/fr/acces-public/suivi-a-long-terme.html>.

4. Tableaux de données

Intitulé de la question 1

La TEP-FDG doit-elle être un des examens de référence du bilan d'extension initial d'un lymphome de Hodgkin ?

Tableau 22. Caractéristiques des études retenues

Etude	Aspects techniques de l'examen TEP						Examens
Identifiants	N	Période de jeûne	Mesure de la glycémie	Activité/dose injectée	Acq. Après injection	Traceur	Type d'examen
[CERC2009]	82	Oui (np)	Oui	296-444 MBq	60 min	18FDG	TEP TDM ctap
[FURTH2006]	33	Oui (8 h)	Oui	np	60-90 min	18FDG	TDM t + IRM TEP TDM t + IRM + TEP TDM t + IRM + TEP*
[HUTCHINGS2006A]	99	Oui (6h)	np	400 MBq	45-90 min	18FDG	TEP TDM ctap TEP-TDM
[KABICKOVA2006]	55	Oui (6h)	np	5,25 MBq/70 Kg	50-90 min	18FDG	TEP Ex. conventionnels
[PURZ2011]	17 5	Oui (4-6h)	np	np	40-90 min	18FDG	TEP Biopsie médullaire
[RIGACCI2007]	18 6	Oui (6h)	Oui	370 MBq/70 Kg	45-60 min	18FDG	TEP TDM corps entier

* : fusion des images ; Acq. après injection : acquisition après injection ; Ex conventionnels : méthode de staging conventionnelle (tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne + échographie + scintigraphie osseuse + biopsie médullaire) ; N : effectif ; np : non précisé ; TDM : tomodensitométrie ; TDM ctap : tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne ; TDM t : tomodensitométrie thoracique.

Tableau 23. Evaluation ganglionnaire

Etude	Examens		Aires ganglionnaires		Gg sus-diaph.		Gg sous-diaph.	
Identifiants	N	Type d'examen	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)
[CERC2009]	82	TEP	87,8	98,8	-	-	-	-
		TDM ctap	61,6	99,0	-	-	-	-
[FURTH2006]	33	TDM t + IRM	-	-	77	93	50	97
		TEP	-	-	86	91	65	97
		TDM t + IRM + TEP	-	-	95	93	95	97
		TDM t + IRM + TEP*	-	-	95	98	90	99
[HUTCHINGS2006A]	99	TEP	92,3	97,6	-	-	-	-
		TDM ctap	82,6	98,9	-	-	-	-
		TEP-TDM	92,2	99,3	-	-	-	-
[KABICKOVA2006]	55	TEP	100	100	-	-	-	-
		Ex. conventionnels	88,4	99,4	-	-	-	-

* : fusion des images ; Ex. conventionnels : méthode de staging conventionnelle (tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne + échographie + scintigraphie osseuse + biopsie médullaire) ; Gg sous-diaph : ganglions sous-diaphragmatiques ; Gg sus-diaph : ganglions sus-diaphragmatiques ; N : effectif ; np : non précisé ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; TDM ctap : tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne ; TDM t : tomodensitométrie thoracique.

Tableau 24. Evaluation extraganglionnaire

Etude		Examens	Performances	
Identifiants	N	Type d'examen	Se (%)	Sp (%)
[CERC12009]*	82	TEP	96,2	99,5
		TDM ctap	40,0	98,7
[FURTH2006]	33	TDM t + IRM	71	100
		TEP	80	99
		TDM t + IRM + TEP	100	100
		TDM t + IRM + TEP***	100	100
[HUTCHINGS2006A]*	99	TEP	86,0	96,5
		TDM ctap	37,0	99,7
		TEP-TDM	72,7	97,2
[KABICKOVA2006]**	55	TEP	90	100
		Ex. conventionnels	80	100

* : organes évalués : rate, foie, poumons, os/moelle osseuse ; ** : rate, poumons, os/moelle osseuse ; *** : fusion des images ; Ex. conventionnels : méthode de staging conventionnelle (tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne + échographie + scintigraphie osseuse + biopsie médullaire) ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; N : effectif ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; TDM ctap : tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne ; TDM t : tomodensitométrie thoracique.

Tableau 25. Evaluation ganglionnaire par aire

Etude	Examens		Aires ganglionnaires sus-diaphragmatiques								Aires ganglionnaires sous-diaphragmatiques									
			Médiastin		Aire. cerv g		Aire. cerv d		Gg axil g		Gg axil d		Aire. iliaq g		Aire. iliaq d		Aire. ing. g		Aire. ing d	
Identifiants	N	Type d'examen	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)
[HUTCHINGS2006A]	99	TEP	98,5	91,2	90	96	93	90	94	99	86	96	78	99	93	100	75	99	90	100
		TDM ctap	95,3	97,1	85	96	82	100	80	99	67	97	50	100	77	100	43	99	67	100
		TEP-TDM	100	100	95	95	89	96	85	98	75	100	100	100	91	100	83	100	71	100
[KABICKOVA2006]	55	TEP	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
		Ex. conventionnels	95,2	100	100	100	90,5	97,3	78,6	100	70	100	66,7	100	62,5	100	87,5	100	85,7	98,1
Aire. cerv d : aire cervicale droite ; Aire. cerv g : aire cervicale gauche ; Aire. iliaq d : aire iliaque droite ; Aire. iliaq g : aire iliaque gauche ; Aire. ing d : aire inguinale droite ; Aire. ing g : aire inguinale gauche ; Ex. conventionnels : méthode de staging conventionnelle (tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne + échographie + scintigraphie osseuse + biopsie médullaire) ; Gg axil d : ganglions axillaires droits ; Gg axil g : ganglions axillaires gauches ; N : effectif ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; TDM ctap : tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne.																				

Tableau 26. Evaluation extraganglionnaire par organe

Etude		Examens	Rate		Poumons		Os/moelle osseuse		Foie	
Identifiants	N	Type d'examen	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)
[HUTCHINGS2006A]	99	TEP	80,0	98,7	100,0	91,0	87,5	96,4	75	100
		TDM ctap	36,8	100,0	55,6	89,8	13,3	100,0	100	100
		TEP-TDM	83,3	91,8	71,4	96,3	70,0	100,0	50	100
[KABICKOVA2006]	55	TEP	100	100	70	100	100	100	-	-
		Ex. Conventi- tionnels	100	100	100	100	40	100		

Ex. conventionnels : méthode de staging conventionnelle (tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne + échographie + scintigraphie osseuse + biopsie médullaire) ; N : effectif ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; TDM ctap : tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne.

Intitulé de la question 2

Formes localisées sus-diaphragmatiques sans facteur de risque : quel est le protocole optimal de chimiothérapie (nombre de cycles) et de radiothérapie (doses) ? Peut-on définir une population de patients pour laquelle une chimiothérapie seule pourrait être recommandée ?

Tableau 27. Impact de la diminution du nombre de cycles d'ABVD

Critères de jugement	Interventions (nb de patients évalués)	Résultats	Hazard ratio	Valeur p
Survie sans échec de traitement à 5 ans	CT (4 cycles d'ABVD) (N = 596)	93,0 % [IC95 : 90,5 ; 94,8]	HR = 1,17 [IC95 : 0,82 ; 1,67]	p = 0,39
	CT (2 cycles d'ABVD) (N = 594)	91,1 % [IC95 : 88,3 ; 93,2]		
Survie globale à 5 ans	CT (4 cycles d'ABVD) (N = 596)	97,1 % [IC95 : 95,4 ; 98,2]	HR = 1,02 [IC95 : 0,61 ; 1,72]	p = 0,93
	CT (2 cycles d'ABVD) (N = 594)	96,6 % [IC95 : 94,7 ; 97,8]		
Survie sans progression à 5 ans	CT (4 cycles d'ABVD) (N = 596)	93,5 % [IC95 : 91,1 ; 95,3]	HR = 1,22 [IC95 : 0,85 ; 1,77]	p = 0,28
	CT (2 cycles d'ABVD) (N = 594)	91,2 % [IC95 : 88,5 ; 93,4]		

CT : chimiothérapie ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %.

Tableau 28. Impact de la diminution de la dose d'irradiation des territoires atteints

Critères de jugement	Interventions (nb de patients évalués)	Résultats	Hazard ratio	Valeur p
Survie sans échec de traitement à 5 ans	RT (30 Gy) (N = 575)	93,4 % [IC95 : 91,0 ; 95,2]	HR = 1,00 [IC95 : 0,68 ; 1,47]	P = 1,00
	RT (20 Gy) (N = 588)	92,9 % [IC95 : 90,4 ; 94,8]		
Survie globale à 5 ans	RT (30 Gy) (N = 575)	97,7 % [IC95 : 96,1 ; 98,7]	HR = 0,86 [IC95 : 0,49 ; 1,53]	P = 0,61
	RT (20 Gy) (N = 588)	97,5 % [IC95 : 95,9 ; 98,5]		
Survie sans progression à 5 ans	RT (30 Gy) (N = 575)	93,7 % [IC95 : 91,3 ; 95,5]	HR = 1,01 [IC95 : 0,68 ; 1,48]	p = 0,98
	RT (20 Gy) (N = 588)	93,2 % [IC95 : 90,6 ; 95,0]		

IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; RT : radiothérapie.

Intitulé de la question 3

Formes localisées sus-diaphragmatiques avec au moins un facteur de risque :
quelle population pourrait bénéficier d'une chimiothérapie seule, sans
irradiation ?

Tableau 29. Caractéristiques des essais randomisés CALGB 7751 et Mexico B2H031

Essais	Interventions Nb de patients évalués	Séquence du traitement	Analyse ITT	Suivi médian
CALGB 7751	CT (6 cycles de CVPP) (N = 18) CT (6 cycles de CVPP) + RT-IF (N = 19)	CT-RT-CT	Non	2 ans
Mexico B2H031	CT (6 cycles d'ABVD) (N = 99) CT (6 cycles d'ABVD) + RT-IF (N = 102)	RT-CT	Non	11,4 ans

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine ; CT : chimiothérapie ; CVPP : cyclophosphamide, vinblastine, procarbazine, prednisone ; ITT : intention de traiter ; RT : radiothérapie ; RT-IF : irradiation des territoires initialement atteints.

Tableau 30. Impact de l'addition de la radiothérapie

Critères de jugement	Essais	Données individuelles	Données poolées	Valeur p	Test I ²
Survie globale	CALGB 7751 Mexico B2H031	HR = 0,63 [IC95 : 0,11 ; 3,65] HR = 0,29 [IC95 : 0,17 ; 0,51]	HR = 0,31 [IC95 : 0,18 ; 0,54]	p < 0,0001	0 %
Survie sans progression	Mexico B2H031	HR = 0,29 [IC95 : 0,17 ; 0,48]	na	p < 0,00001	na
Taux de réponse global	Mexico B2H031	HR = 1,04 [IC95 : 0,92 ; 1,18]	na	p = ns	na
Taux de réponse complète	CALGB 7751 Mexico B2H031	HR = 1,55 [IC95 : 1,06 ; 2,27] HR = 1,06 [IC95 : 0,93 ; 1,20]	-	p < 0,05 p = ns	na

HR : hazard ratio ; I² : test d'hétérogénéité ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; na : non applicable ; ns : non significatif.

Intitulé de la question 4

Formes disséminées : quel est le protocole de référence de chimiothérapie initiale (ABVD *versus* BEACOPP renforcé) ?

Tableau 31. Caractéristiques des études retenues

Identifiants	Type d'études	Traitement initial	RT complémentaire	Suivi médian
[ENGERT2009]	Essai randomisé multicentrique	CT (8 cycles de BEACOPP) (N = 469) CT (8 cycles de BEACOPP esc) (N = 466) CT (8 cycles de COPP/ABVD) (N = 261)	30-40 Gy 30-40 Gy 30-40 Gy	10 ans
[FEDERICO2009]	Essai randomisé Multicentrique	CT (4 cycles de BEACOPP esc + 2 cycles de BEACOPP standard) (N = 98) CT (6 cycles d'ABVD) (N = 99) CT (6 cycles de CEC) (N = 98)	30-36 Gy + boost (6 Gy) 30-36 Gy + boost (6 Gy) 30-36 Gy + boost (6 Gy)	5 ans
[VIVIANI2011]	Essai randomisé multicentrique	CT (6 cycles (RC après 4 cycles) ou 8 cycles d'ABVD) (N = 168) CT (4 cycles de BEACOPP esc + 4 cycles de BEACOPP standard) (N = 163)	25,2-30,6 Gy 25,2-30,6 Gy	7 ans
[BAUER2011]	Méta-analyse sur données publiées			
GHSG HD14		CT (BEACOPP) CT (ABVD)	30 Gy 30 Gy	3,5 ans
GHSG HD9		CT (8 cycles de BEACOPP) (N = 469) CT (8 cycles de BEACOPP esc) (N = 466) CT (8 cycles de COPP/ABVD) (N = 261)	30-40 Gy 30-40 Gy 30-40 Gy	10 ans
GSM HD 2008		CT (BEACOPP esc) (N = 155) CT (ABVD) (N = 166)	30 Gy 30 Gy	2,5 ans
HD2000		CT (4 cycles de BEACOPP esc + 2 cycles de BEACOPP) (N = 98) CT (6 cycles d'ABVD) (N = 99) CT (6 cycles de CEC) (N = 98)	30-36 Gy + boost (6 Gy) 30-36 Gy + boost (6 Gy) 30-36 Gy + boost (6 Gy)	5 ans
[AVIGDOR2010]	Etude rétrospective	CT (2 cycles de BEACOPP esc + 2 cycles d'ABVD) (N = 45)	-	4 ans

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine ; BEACOPP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone ; BEACOPP esc : BEACOPP renforcé (protocole comportant une intensité de dose pour le cyclophosphamide et l'étoposide et une intensité de temps) ; CEC : cyclophosphamide, lomustine, vindesine, melphalan, prednisone, épidoxorubicine, vincristine, procarbazine, vinblastine, bléomycine ; COPP/ABVD : cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone/doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine ; CT : chimiothérapie ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; RC : réponse complète ; RT : radiothérapie.

Tableau 32. Impact des modalités thérapeutiques de la chimiothérapie initiale – Essais randomisés

Critères de jugement	Identifiants	Traitement initial	Données individuelles	Valeur p	Suivi médian
Survie sans échec au traitement	[ENGERT2009]	CT (8 cycles de BEACOPP) (N = 469)	70 % [IC95 : 66 ; 75]	p < 0,0001	10 ans
		CT (8 cycles de BEACOPP esc) (N = 466)	82 % [IC95 : 78 ; 86]		
	[FEDERICO2009]	CT (4 cycles de BEACOPP esc + 2 cycles de BEACOPP standard) (N = 98)	78 % [IC95 : 67 ; 86]	p = 0,036	5 ans
		CT (6 cycles d'ABVD) (N = 99)	65 % [IC95 : 53 ; 74]		
Survie globale	[ENGERT2009]	CT (8 cycles de BEACOPP) (N = 469)	80 % [IC95 : 75 ; 84]	p = 0,0053	10 ans
		CT (8 cycles de BEACOPP esc) (N = 466)	86 % [IC95 : 83 ; 90]		
	[FEDERICO2009]	CT (4 cycles de BEACOPP esc + 2 cycles de BEACOPP standard) (N = 98)	92 % [IC95 : 84 ; 96]	p = 0,893	5 ans
		CT (6 cycles d'ABVD) (N = 99)	84 % [IC95 : 69 ; 92]		
	[VIVIANI2011]	CT (6 cycles (ou RC après 4 cycles) ou 8 cycles d'ABVD) (N = 168)	84 % [IC95 : 77 ; 91]	p = 0,39	7 ans
		CT (4 cycles de BEACOPP esc + 4 cycles de BEACOPP standard) (N = 163)	89 % [IC95 : 84 ; 95]		
Survie sans 1 ^{re} progression	[VIVIANI2011]	CT (6 cycles (ou RC après 4 cycles) ou 8 cycles d'ABVD) (N = 168)	73 % [IC95 : 66 ; 80]	p = 0,004	7 ans
		CT (4 cycles de BEACOPP esc + 4 cycles de BEACOPP standard) (N = 163)	85 % [IC95 : 78 ; 91]		
Survie sans 2 ^{nde} progression*	[VIVIANI2011]	CT (6 cycles (ou RC après 4 cycles) ou 8 cycles d'ABVD) (N = 168)	82 % [IC95 : 76 ; 88]	p = 0,12	7 ans
		CT (4 cycles de BEACOPP esc + 4 cycles de BEACOPP standard) (N = 163)	88 % [IC95 : 82 ; 94]		
Survie sans progression	[FEDERICO2009]	CT (4 cycles de BEACOPP esc + 2 cycles de BEACOPP standard) (N = 98)	81 % [IC95 : 70 ; 89]	p = 0,038	5 ans
		CT (6 cycles d'ABVD) (N = 99)	68 % [IC95 : 56 ; 78]		
Survie sans rechute	[FEDERICO2009]	CT (4 cycles de BEACOPP esc + 2 cycles de BEACOPP standard) (N = 98)	86 % [IC95 : 74 ; 93]	p = 0,101	5 ans
		CT (6 cycles d'ABVD) (N = 99)	76 % [IC95 : 63 ; 86]		

* : survie sans 2^{nde} progression en fin de traitement incluant les traitements de rattrapage ; ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine ; BEACOPP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone ; BEACOPP esc : BEACOPP renforcé (protocole comportant une intensité de dose pour le cyclophosphamide et l'étoposide et une intensité de temps) ; CT : chimiothérapie ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; RC : réponse complète.

Tableau 33. Impact des modalités thérapeutiques de la chimiothérapie initiale – Méta-analyse

Critères de Jugement	Essais	Données individuelles	Données poolées	Valeur p	Test I ²
Survie globale	GHSG HD14	HR = 1,02 [IC95 : 0,54 ; 1,91]	HR = 1,03 [IC95 : 0,67 ; 1,59]	p = 0,88	0 %
	GSM-HD 2008	HR = 1,03 [IC95 : 0,50 ; 2,13]			
	HD2000	HR = 1,08 [IC95 : 0,38 ; 3,10]			
Survie sans progression	GHSG HD14	HR = 0,49 [IC95 : 0,34 ; 0,71]	HR = 0,54 [IC95 : 0,43 ; 0,67]	p < 0,00001	0 %
	GSM-HD 2008	HR = 0,69 [IC95 : 0,43 ; 1,10]			
	HD2000	HR = 0,51 [IC95 : 0,37 ; 0,71]			
Taux de réponse complète	GSM-HD 2008	RR = 1,07 [IC95 : 0,97 ; 1,19]	RR = 1,08 [IC95 : 1,00 ; 1,16]	p = 0,076	0 %
	HD2000	RR = 1,10 [IC95 : 0,99 ; 1,22]			
Taux de 2 nd cancer	GHSG HD14	RR = 0,86 [IC95 : 0,44 ; 1,65]	RR = 0,86 [IC95 : 0,46 ; 1,64]	p = 0,65	0 %
	HD2000	RR = 1,01 [IC95 : 0,06 ; 15,92]			

HR : hazard ratio ; I² : test d'hétérogénéité ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; RR : risque relatif.

Tableau 34. Impact du protocole de chimiothérapie initiale sur le taux de réponse complète en fin de traitement – Essais randomisés

Taux de réponse	8 cycles de BEACOPP standard [ENGERT2009]	8 cycles de BEACOPP esc [ENGERT2009]	4 cycles de BEACOPP esc + 2 cycles de BEACOPP standard [FEDERICO2009]	6 cycles d'ABVD [FEDERICO2009]	6 cycles (si RP après 4 cycles) ou 8 cycles d'ABVD [VIVIANI2011]	4 cycles de BEACOPP esc + 4 cycles de BEACOPP standard [VIVIANI2011]
RC	88 % [IC95 : 85 ; 91]	96 % [IC95 : 93 ; 97]	91 % [IC95 : 85 ; 97]	84 % [IC95 : 76 ; 91]	76 %	81 %
RP	np	np	np	np	7 %	7 %
P	8 % [IC95 : 5 ; 10]	2 % [IC95 : 1 ; 4]	np	np	11 %	5 %
PR	np	np	np	np	4 %	3 %
NE	np	np	np	np	1 %	4 %

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine ; BEACOPP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone ; BEACOPP esc : BEACOPP renforcé (protocole comportant une intensité de dose pour le cyclophosphamide et l'étoposide et une intensité de temps) ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NE : non évaluable ; np : non précisé ; P : progression ; PR : pas de réponse ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle.

Tableau 35. Toxicités aiguës sévères (grade OMS III ou IV) – Essais randomisés

Type de toxicités	8 cycles de BEACOPP standard [ENGERT2009]	8 cycles de BEACOPP esc [ENGERT2009]	4 cycles de BEACOPP esc + 2 cycles de BEACOPP standard [FEDERICO2009]	6 cycles d'ABVD [FEDERICO2009]	6 cycles (si RP après 4 cycles) ou 8 cycles d'ABVD [VIVIANI2011]	4 cycles de BEACOPP esc + 4 cycles de BEACOPP standard [VIVIANI2011]
Toxicités hématologiques						
Leucopénie	73 %	98 %	57 %	22 %	np	np
Thrombocytopénie	9 %	70 %	22 %	3 %	np	np
Anémie	17 %	66 %	16 %	5 %	np	np
Infections	16 %	22 %	14 %	2 %	np	np
Neutropénie	np	np	54 %	34 %	np	np
TOTAL	np	np	np	np	43 %	81 %
Toxicités non hématologiques						
Neurologiques	np	np	1 %	0 %	np	np
Nausées/vomissements	np	np	8 %	13 %	np	np
Mucosite	np	np	4 %	1 %	np	np
Alopécie	np	np	29 %	31 %	np	np
Douleurs	np	np	3 %	0 %	np	np
Constipation	np	np	1 %	2 %	np	np
TOTAL	np	np	np	np	7 %	19 %
ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine ; BEACOPP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone ; BEACOPP esc : BEACOPP renforcé (protocole comportant une intensité de dose pour le cyclophosphamide et l'étoposide et une intensité de temps) ; np : non précisé.						

Tableau 36. Toxicités aiguës sévères (grade OMS III ou IV) – Méta-analyse

Type de toxicités	Essais	Données individuelles	Données poolées	Valeur p	Test I ²
Toxicités hématologiques					
Anémie	GHSG HD14 HD2000	RR = 9,15 [IC95 : 4,43 ; 18,86] RR = 3,23 [IC95 : 1,23 ; 8,48]	RR = 6,87 [IC95 : 3,87 ; 12,18]	p < 0,00001	66 %
Infection	GHSG HD14 HD2000	RR = 2,14 [IC95 : 1,38 ; 3,32] RR = 7,07 [IC95 : 1,65 ; 30,30]	RR = 2,47 [IC95 : 1,63 ; 3,74]	p = 0,00002	59 %
Leucopénie	GHSG HD14 HD2000	RR = 3,30 [IC95 : 2,90 ; 3,74] RR = 2,57 [IC95 : 1,71 ; 3,86]	RR = 3,22 [IC95 : 2,86 ; 3,64]	p < 0,00001	24 %
Thrombocytopénie	GHSG HD14 HD2000	RR = 179,86 [IC95 : 25,26 ; 1280,82] RR = 7,41 [IC95 : 2,29 ; 23,95]	RR = 50,43 [IC95 : 18,84 ; 134,96]	p < 0,00001	92 %
Toxicités non hématologiques					
Alopécie	GHSG HD14 HD2000	RR = 2,00 [IC95 : 1,74 ; 2,31] RR = 0,91 [IC95 : 0,59 ; 1,40]	RR = 1,85 [IC95 : 1,62 ; 2,12]	P < 0,00001	91 %

I² : test d'hétérogénéité ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %; RR : risque relatif.

Intitulé de la question 5

Formes disséminées : existe-t-il un bénéfice de la radiothérapie en cas de réponse partielle à la chimiothérapie ?

Tableau 37. Caractéristiques des études retenues

Identifiants	Traitement initial	RC1/RCI1/RP1	Traitement complémentaire Nombre de patients évalués	RC2
[ALEMAN2007B]	CT (6-8 cycles de MOPP/ABV)	65 %/-/35 %	Pas de traitement* (N = 246) RT-IF* (N = 176) RT-IF** (N = 227)	- - 92 %
[EICH2007A]	CT (8 cycles de BEACOPP esc)	np	RT-IF (N = non précisé) Pas de traitement (N = non précisé)	np
	CT (4/4 cycles de BEACOPP esc/-)	np	RT-IF (N = non précisé) Pas de traitement (N = non précisé)	np
[FERME2006]	CT (6 cycles de MOPP/ABV)	51 %/-/34 %	CT (2 cycles de MOPP/ABV) (N = 92) RT étendue (N = 114)	91 % 95 %
	CT (6 cycles d'ABVPP)	49 %/-/39 %	CT (2 cycles d'ABVPP) (N = 116) RT étendue (N = 96)	99 % 91 %
[JOHNSON2010]	CT (6 cycles***)	62%/29 %/9 %	Pas de traitement (N = 402)	np
		20 %/30 %/50 %	RT-IF (N = 300)	np

* : uniquement en cas de réponse complète après chimiothérapie initiale ; ** : uniquement en cas de réponse partielle après chimiothérapie initiale ; *** : ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine), ChlVPP/PAEBIOE (chlorambucil, vinblastine, procarbazine, prednisone/doxorubicine, bléomycine, vincristine, étoposide, prednisolone) ou ChlVPP/EVA (chlorambucil, vinblastine, procarbazine, prednisone/étoposide, vincristine, doxorubicine) ; ABVPP : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, procarbazine, prednisone ; BEACOPP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone ; BEACOPP esc : BEACOPP renforcé (protocole comportant une intensité de dose pour le cyclophosphamide et l'étoposide et une intensité de temps) ; CT : chimiothérapie ; MOPP/ABV : mechloréthamine, vincristine, procarbazine, prednisone/doxorubicine, bléomycine, vinblastine) ; np : non précisé ; RC1 : réponse complète après la chimiothérapie initiale ; RC2 : réponse complète après la chimiothérapie ou la radiothérapie complémentaire ; RCI1 : réponse complète incertaine après la chimiothérapie initiale ; RP1 : réponse partielle après la chimiothérapie initiale ; RT : radiothérapie ; RT-IF : irradiation des territoires initialement atteints.

Tableau 38. Impact de la radiothérapie en cas de réponse partielle à la chimiothérapie initiale

Critères de jugement	Identifiants	RC1/RC11/RP1	Traitement complémentaire	RC2	Données individuelles	Valeur p	Suivi médian
Survie globale	[ALEMAN2007B]	65 %/-/35 %	Pas de traitement* (N = 246)	-	85 % [IC95 : 79 ; 89]	p = 0,2547	7,8 ans
			RT-IF** (N = 227)	92 %	84 % [IC95 : 78 ; 89]		
	[JOHNSON2010]	62%/29 %/9 % 20 %/30 %/50 %	RT-IF# (N = 300) Pas de traitement### (N = 402)	np	HR = 0,47 [IC95 : 0,29 ; 0,77] -	p < 0,001	6,9 ans
	[FERME2006]	51 %/-/34 % 49 %/-/39 %	CT (2 cycles) (N = 208) RT étendue (N = 210)	91 %(MOPP/ABV)/99 %(ABVPP) 95 %(MOPP/ABV)/91 %(ABVPP)	84 % [IC95 : 78 ; 89] 79 % [IC95 : 72 ; 84]	p = 0,29	10 ans
Survie sans progression	[JOHNSON2010]	62%/29 %/9 %	RT-IF# (N = 300)	np	86 % [IC95 : 81 ; 89]	P < 0,001	6,9 ans
		20 %/30 %/50 %	Pas de traitement### (N = 402)		71 % [IC95 : 66 ; 76]		
Survie sans échec au traitement	[ALEMAN2007B]	65 %/-/35 %	Pas de traitement* (N = 246)	-	77 % [IC95 : 70 ; 82]	p = 0,9721	7,8 ans
			RT-IF** (N = 227)	92 %	76 % [IC95 : 69 ; 81]		
	[EICH2007A]	np	Pas de traitement### (N = np)	np	88 % [IC95 : 86 ; 91]	p > 0,05	4 ans
			RT-IF### (N = np)		95 % [IC95 : 89 ; 93]		

* : uniquement en cas de réponse complète après chimiothérapie initiale ; ** : uniquement en cas de réponse partielle après chimiothérapie initiale ; # : réponse complète après chimiothérapie initiale/réponse complète incertaine ou réponse partielle après chimiothérapie initiale : 20 %/80 % ; ## : réponse complète après chimiothérapie initiale/réponse complète incertaine ou réponse partielle après chimiothérapie initiale : 62 %/38 % ; ### : proportions de patients en réponse complète ou partielle après chimiothérapie initiale non disponibles ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance ; np : non précisé ; RC1 : réponse complète après la chimiothérapie initiale ; RC2 : réponse complète après la chimiothérapie ou la radiothérapie complémentaire ; RC11 : réponse complète incertaine après la chimiothérapie initiale ; RP1 : réponse partielle après la chimiothérapie initiale ; RT-IF : radiothérapie des territoires initialement atteints.

Intitulé de la question 6

Dans le traitement des formes de l'enfant et de l'adolescent, existe-t-il une indication pour une chimiothérapie seule, sans irradiation ?

Tableau 39. Caractéristiques des essais inclus

Identifiants	Formes	Traitement initial (Nb de patients évalués)	Réponse au traitement	Traitement complémentaire	Suivi médian
[WEINER1997]	disséminées	CT (8 cycles de MOPP/ABVD) (N = 179)	RC : N = 80, RP : N = 9 RC : N = 81, RP : N = 9	RT étendue (N = 89) Pas de traitement complémentaire (N = 90)	np
[HUTCHINSON1998]	disséminées	CT (6/6 cycles de MOPP/ABVD) (N = 57) CT (6 cycles d'ABVD) + RT étendue (N = 54)	np np	- -	6,16 ans
[NACHMAN2002]	toutes	CT (4 cycles de COPP/ABV* ou 2 cycles de polyCT** ou 6 cycles de COPP/ABV***) (N = 501)	RC : N = 235 RC : N = 266	RT-IF (N = 235) Pas de traitement complémentaire (N = 266)	np
[DORFFEL2003]	toutes	CT selon le stade initial : TG1 : 2 cycles d'OPPA (fille) OEPA (garçons) TG2 : idem + 2 COPP TG3 : idem + 4 COPP	RC : N = 233 RP > 75 % : N = 513 RP < 75 % : N = 42 Masses résiduelles > 50 ml : N = 206	Si réponse complète : pas de traitement complémentaire (N = 233) Si réponse > 75 % : RT-IF (20 Gy) (N = 513) si Si réponse < 75 % : RT-IF (30 Gy) (N = 42) Masse résiduelle > 50 ml : Boost (35 Gy) (N = 206)	3 ans
[KUNG2006]	toutes	CT (4 cycles de MOPP/ABVD) (N = 159)	RC + RP : N = 78 RC + RP : N = 81	CT (2 cycles de MOPP/ABVD) (N = 78) RT-IF (25 Gy) (N = 81)	8,25 ans

* : stades I et IIA ; ** : stades IV ; *** : autres patients inclus dans l'essai ; TG1 : stades IA, IB2 et IIA ; TG2 : stades IE, IIB, IIEA et IIIB ; TG3 : stades IIEB, IIIEA, IIIB, IVA et IVB (90 garçons présentant un stade IIIB ou IIIEB ont eu le protocole OPPA au lieu du protocole OEPA) ; ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine ; COPP : cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone ; COPP/ABV : cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone/docorubicine, bléomycine, vinblastine ; CT : chimiothérapie ; MOPP/ABVD : mechlorethamine, vincristine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine/doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine ; np : non précisé ; OEPA : vincristine, étoposide, prednisone, adriamycine ; OPPA : vincristine, procarbazine, prednisone, adriamycine ; polyCT : cytarabine, étoposide, COPP/ABV, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, méthylprednisone, prednisone ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; RT : radiothérapie ; RT-IF : irradiation des territoires initialement atteints.

Tableau 40. Efficacité comparée : traitement combiné *versus* chimiothérapie seule

Critères de jugement	Etudes	Résultats	Valeur p	Suivi
Survie sans échec du traitement	[HUTCHINSON1998]	77 %	p = 0,09	4 ans
		87 %		
	[KUNG2006]	82,6 %	p = 0,151	8 ans
		91,1 %		
	[WEINER1997]	80 %	p = 0,609	5 ans
		79 %		
Survie globale	[HUTCHINSON1998]	84 %	p = 0,45	4 ans
		90 %		
	[KUNG2006]	93,6 %	p = 0,785	8 ans
		96,8 %		
	[WEINER1997]	87 %	p = 0,971	5 ans
		96 %		

Tableau 41. Efficacité d'une radiothérapie complémentaire en cas de rémission complète à la chimiothérapie

Critères de jugement	Identifiants	Formes	Résultats	Valeur p	Suivi
Survie sans échec du traitement	[WEINER1997]	disséminées	87 %	p = 0,636	5 ans
			82 %		
	[NACHMAN2002]	toutes	93 %	p = 0,0024	3 ans
			85 %		
Survie globale	[NACHMAN2002]	toutes	98 %	p = 0,90	3 ans
			99 %		
Survie sans récurrence	[DORFFELL2003]	TG1	94 %	-	5 ans
		TG2	87 %		
		TG3	83 %		
TG1 : stades IA, IB et IIA ; TG2 : stades IIB, IIEA et IIIA ; TG3 : stades IIEB, IIIEA, IIIB, IIIEB, IVA et IVB.					

Intitulé de la question 7

Évaluation de la réponse : existe-t-il une indication à la réalisation d'une TEP-FDG en cours de traitement initial ?

Tableau 42. Caractéristiques des études retenues

Etude					Aspects techniques de l'examen TEP				Examens		
Identifiants	N	Type d'étude	Pop.	Formes	Période de jeûne	Mesure de la glycémie	Activité/dose injectée	Acq. après injection	Traceur	Type d'examen	Évaluation de la réponse
[ADVANI2007]	81	Rétro.	A	toutes	np	np	10-15 mCi	45-60 min	¹⁸ FDG	TEP	Avant RT complémentaire
[BARNES2011]	96	Rétro.	A	localisées	np	np	10-20 mCi	60 min	¹⁸ FDG	TEP ou TEP-TDM	Après 2 à 4 cycles de CT
[CERCI2010]	104	Prosp.	A	toutes	np	np	296-444 MBq	60 min	¹⁸ FDG	TEP	Après 2 cycles de CT
[FURTH2009]	40	Prosp.	P	toutes	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP MIC	Après 2 cycles de CT
[GALLAMINI2007]	260	Prosp.	A	disséminées	Oui (6h)	Oui	370 MBq/70 kg 259 MBq/70 kg 2 MBq.kg ⁻¹	60 min	¹⁸ FDG	TEP ou TEP-TDM	Après 2 cycles de CT
[GALLAMINI2011]	165	Rétro.	A	disséminées	Oui (6h)	Oui	np	60 min	¹⁸ FDG	TEP	Après 2 cycles de CT
[MARKOVA2011]	69	Rétro.	A	disséminées	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP	Après 4 cycles de CT Avant RT complémentaire
[STRAUS2011]	99	Prosp.	A	localisées	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP	Après 2 cycles de CT
[TERASAWA2009B]	360	MA(DI)	A	disséminées	-	-	-	-	¹⁸ FDG	TEP ou TEP-TDM	Après 1 à 3 cycle(s) de CT
[FRIEDBERG2004]	22	Prosp.	A	disséminées	np	Oui	370 MBq	50 min	¹⁸ FDG	TEP	Après 3 cycles de CT
[HUTCHINGS2005]	28	Rétro.	A	disséminées	np	Oui	350 MBq	60 min	¹⁸ FDG	TEP	Après 2 ou 3 cycles de CT
[HUTCHINGS2006]	46	Prosp.	A	disséminées	np	np	400 MBq	45-90 min	¹⁸ FDG	TEP ou TEP-TDM	Après 2 cycles de CT
[GALLAMINI2006]	108	Prosp.	A	disséminées	np	Oui	370 MBq/70 kg 259 MBq/70 kg 2 MBq.kg ⁻¹	60 min	¹⁸ FDG	TEP ou TEP-TDM	Après 2 cycles de CT
[GALLAMINI2007]	106*	Prosp.	A	disséminées	Oui (6h)	Oui	370 MBq/70 kg 259 MBq/70 kg 2 MBq.kg ⁻¹	60 min	¹⁸ FDG	TEP ou TEP-TDM	Après 2 cycles de CT
[KOSTAKOGLU2006]	10	Rétro.	A	disséminées	np	Oui	370-444 MBq	60 min	¹⁸ FDG	TEP ou TEP-TDM	Après 1 cycle de CT
[ZINZANI2006]	40	Prosp.	A	disséminées	Oui (6h)	np	6 MBq.kg ⁻¹	70-90 min	¹⁸ FDG	TEP	Après 2 cycles de CT
[ZINZANI2006]	40	Prosp.	A	disséminées	Oui (6h)	np	6 MBq.kg ⁻¹	70-90 min	¹⁸ FDG	TEP	Après 2 cycles de CT

* : uniquement les patients non inclus dans l'étude précédente ([GALLAMINI2006]) ; A : adulte ; Acq. Après injection : acquisition après injection ; CT : chimiothérapie ; MA(DI) : méta-analyse sur données individuelles ; MIC : méthode d'imagerie conventionnelle (IRM cervico-abdomino-pelvienne, échographie et TDM thoracique) ; N : effectif ; np : non précisé ; P : pédiatrique ; Prosp. : prospective ; Pop. : population ; Rétro. : rétrospective ; RT : radiothérapie.

Tableau 43. Performances de la TEP-FDG

Identifiants	N	Pop.	Évaluation de la réponse	Type d'examen	Formes	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
[CERC1010]	104	A	Après 2 cycles de CT	TEP	toutes	72,2 % [IC95 : 49 ; 88]	82,9 % [IC95 : 72 ; 90]
	43				localisées	66,7 % [IC95 : 24 ; 94]	86,5 % [IC95 : 70 ; 94]
	61				disséminées	75,0 % [IC95 : 47 ; 91]	80 % [IC95 : 64 ; 89]
[FURTH2009]	40	P	Après 2 cycles de CT	TEP	toutes	100 %	68 %
				MIC		100 %	3 %*
[GALLAMINI2007]	260	A	Après 2 cycles de CT	TEP	disséminées	81 %	97 %
[STRAUS2011]	88	A	Après 2 cycles de CT	TEP	localisées	52,4 % [IC95 : 29,8 ; 74,3]	80,6 % [IC95 : 60,1 ; 89,2]
[TERASAWA2009B]	360	A	Après 1 à 3 cycle(s) de CT	TEP ou TEP-TDM	disséminées	Données poolées : 81 % [IC95 : 72 ; 89]	Données poolées : 97 % [IC95 : 94 ; 99]
[FRIEDBERG2004]	22	A	Après 3 cycles de CT	TEP	disséminées	Données individuelles : 80 % [IC95 : 28 ; 100]	Données individuelles : 94 % [IC95 : 71 ; 100]
[HUTCHINGS2005]	28	A	Après 2 ou 3 cycles de CT	TEP	disséminées	Données individuelles : 67 % [IC95 : 30 ; 93]	Données individuelles : 100 % [IC95 : 82 ; 100]
[HUTCHINGS2006]	46	A	Après 2 cycles de CT	TEP ou TEP-TDM	disséminées	Données individuelles : 77 % [IC95 : 46 ; 95]	Données individuelles : 97 % [IC95 : 84 ; 100]
[GALLAMINI2006]	108	A	Après 2 cycles de CT	TEP ou TEP-TDM	disséminées	Données individuelles : 86 % [IC95 : 64 ; 97]	Données individuelles : 98 % [IC95 : 92 ; 100]
[GALLAMINI2007]	106**	A	Après 2 cycles de CT	TEP ou TEP-TDM	disséminées	Données individuelles : 79 % [IC95 : 54 ; 94]	Données individuelles : 95 % [IC95 : 89 ; 99]
[KOSTAKOGLU2006]	10	A	Après 1 cycle de CT	TEP ou TEP-TDM	disséminées	Données individuelles : 100 % [IC95 : 48 ; 100]	Données individuelles : 100 % [IC95 : 48 ; 100]
[ZINZANI2006]	40	A	Après 2 cycles de CT	TEP	disséminées	Données individuelles : 89 % [IC95 : 52 ; 100]	Données individuelles : 100 % [IC95 : 89 ; 100]

* : p < 0,001 ; ** : uniquement les patients non inclus dans l'étude [GALLAMINI2006] ; A : adulte ; CT : chimiothérapie ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; MIC : méthode d'imagerie conventionnelle (IRM cervico-abdomino-pelvienne, échographie et TDM thoracique) ; N : effectif ; P : pédiatrique ; Pop. : population.

Tableau 44. Valeur pronostique de la TEP-FDG sur la survie

Critère de jugement	Identifiants	N	Pop.	Formes	Suivi médian	Evaluation de la réponse	Résultat de la TEP	Données individuelles	Valeur p
Survie sans progression	[ADVANI2007]	81	A	toutes	4 ans	Avant RT complémentaire	TEP- TEP+	96 % 33 %	p < 0,0004
	[BARNES2011]	96	A	localisées	4 ans	Après 2 à 4 cycles de CT	TEP- TEP+	91 % 87 %	p = 0,57
	[GALLAMINI2007]	260	A	disséminées	2,19 ans	Après 2 cycles de CT	TEP- TEP+	95,0 % 12,8 %	p < 0,0001
	[MARKOVA2011]	69	A	disséminées	4,6 ans	Après 4 cycles de CT	TEP- TEP+	96 % 78 %	p = 0,016
						Avant RT complémentaire	TEP- TEP+	95 % 78 %	p = 0,046
	[STRAUS2011]	88	A	localisées	2 ans	Après 2 cycles de CT	TEP- TEP+	88 % 54 %	p = 0,0009
	[ZINZANI2006]	40	A	disséminées	1 an	Après 2 cycles de CT	TEP- TEP+	100 % 0 %	p < 0,00000
Survie globale	[BARNES2011]	96	A	localisées	4 ans	Après 2 à 4 cycles de CT	TEP- TEP+	100 % 87 %	p = 0,09
	[CERC2010]	104	A	toutes	3 ans	Après 2 cycles de CT	TEP- TEP+	90,1 % 91,3 %	p = 0,22
Survie sans échec	[CERC2010]	104	A	toutes	3 ans	Après 2 cycles de CT	TEP- TEP+	90,5 % 53,4 %	p < 0,001
	[GALLAMINI2011]	165	A	disséminées	2 ans	Après 2 cycles de CT	TEP- TEP+	92 % 64 %	p = 0,0004
A : adulte ; CT : chimiothérapie ; N : effectif ; Pop. : population ; RT : radiothérapie.									

Intitulé de la question 8

Évaluation de la réponse : existe-t-il une indication à la réalisation d'une TEP-FDG en fin de traitement initial ?

Tableau 45. Caractéristiques des études retenues

Etude		Aspects techniques de l'examen TEP								Examens
Identifiants	N	Type d'étude	Pop.	Formes	Période de jeûne	Mesure de la glycémie	Activité/dose injectée	Acq. après injection	Traceur	Type d'examen
[BARNES2011]	96	Rétro.	A	localisées	np	np	10-20 mCi	60 min	¹⁸ FDG	TEP ou TEP-TDM
[FURTH2009]	29	Prosp.	P	disséminées	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP MIC
[GALLAMINI2006]	108	Prosp.	A	disséminées	Oui (6h)	oui	370 MBq/70 kg 259 MBq/70 kg 2 MBq.kg ⁻¹	60 min	¹⁸ FDG	TEP
[KWEE2008]	371	RS	A	np	-	-	-	-	¹⁸ FDG	TEP
[MEANY2007]	23	np	P	np	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP
[BJURBERG2006]	26	np	A	np	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP
[ZINZANI2006]	40	np	A	np	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP
[RIGACCI2005]	28	np	A	np	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP
[FILMONT2004]	32	np	A	np	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP
[MIKOSCH2003]	93	np	A	np	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP
[DITTMAN2001]	47	np	A	np	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP
[MIKHAEL2000]	32	np	A	np	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP
[STUMPE1998]	50	np	A	np	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP
[LOPCI2011]	98	Rétro.	P	toutes	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP ou TEP-TDM
[MARKOVA2011]	66	Rétro.	A	disséminées	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP
[MOLNAR2010]	128	Rétro.	A	toutes	np	np	2,96 MBq.kg ⁻¹	np	¹⁸ FDG	TEP
[SCHAEFER2007]	66	Rétro.	A	toutes	Oui (4h)	np	370 MBq	40-60 min	¹⁸ FDG	TEP-TDM
[STRAUS2011]	80	Prosp.	A	localisées	np	np	np	np	¹⁸ FDG	TEP

A : adulte ; Acq. Après injection : acquisition après injection ; MIC : méthode d'imagerie conventionnelle (IRM cervico-abdomino-pelvienne, échographie et TDM thoracique) ; N : effectif ; na : non applicable ; np : non précisé ; P : pédiatrique ; Prosp. : prospective ; Pop. : population ; Rétro. : rétrospective ; RS : revue systématique.

Tableau 45. Caractéristiques des études retenues (fin)

Etude					Aspects techniques de l'examen TEP					Examens	
Identifiants	N	Type d'étude	Pop.	Formes	Période de jeûne	Mesure de la glycémie	Activité/dose injectée	Acq. Après injection	Traceur	Type d'examen	
[TERASAWA2008]	474	RS	A	toutes	-	-	-	-	18FDG	TEP ou TEP-TDM	
[FILMONT2004]	32	Rétro.	A	np	Oui (np)	oui	370-555 MBq	45-60 min	18FDG	TEP	
[FRIEDBERG2004]	32	Prosp.	A	toutes	Oui (np)	oui	370 MBq	50 min	18FDG	TEP	
[GUAY2003]	48	Rétro.	A	toutes	Oui (np)	oui	7,5 MBq.kg-1	60 min	18FDG	TEP	
[JERUSALEM1999]	31	Prosp.	A	np	Oui (np)	np	222-296 MBq	45-90 min	18FDG	TEP	
[JERUSALEM2003]							200-300 MBq	50-90 min			
[MIKOSCH2003]	31	Rétro.	np	np	Oui (np)	oui	160-200 MBq	70 min	18FDG	TEP	
[MOCIKOVA2004]	71	Rétro.	A	np	np	np	np	np	18FDG	TEP	
[RIGACCI2005]	28	Prosp.	A	toutes	Oui (np)	oui	370 MBq	45-60 min	18FDG	TEP	
[SCHAEFER2004]	18	Rétro.	A	np	Oui (np)	np	370 MBq	60 min	18FDG	TEP-TDM	
[SPAEPEN2001]	60	Rétro.	A	toutes	Oui (np)	oui	150-555 MBq	60 min	18FDG	TEP	
[WICKMANN2003]	48	Rétro.	P	np	np	np	np	np	18FDG	np	
[ZIJLSTRA2006]	247	MA(DP)	np	np	-	-	-	-	18FDG	TEP	
[DEWIT2001]	37	Prosp.	np	np	np	np	250-400 MBq	60 min	18FDG	TEP	
[HUELTENSCHMIDT2001]	51	Rétro.	np	np	np	np	370 MBq	60 min	18FDG	TEP	
[MIKHAEEL2000]	15	Rétro.	np	np	np	np	350 MBq	30 min	18FDG	TEP	
[NAUMANN2001]	43	Prosp. + Rétro.	np	np	np	np	300-370 MBq	45-60 min	18FDG	TEP	
[SPAEPEN2001A]	60	Rétro.	np	np	np	np	155-555 MBq	60 min	18FDG	TEP	
[WEIHRAUCH2001]	28	Prosp.	np	np	np	np	370 MBq	np	18FDG	TEP	
[ZINZANI1999]	13	Rétro.	np	np	np	np	444 MBq	45 min	18FDG	TEP	

A : adulte ; Acq. Après injection : acquisition après injection ; MA(DP) : méta-analyse sur données publiées ; MIC : méthode d'imagerie conventionnelle (IRM cervico-abdomino-pelvienne, échographie et TDM thoracique) ; N : effectif ; na : non applicable ; np : non précisé ; P : pédiatrique ; Prosp. : prospective ; Pop. : population ; Rétro. : rétrospective ; RS : revue systématique.

Tableau 46. Performances de la TEP-FDG

Identifiants	N	Pop.	Type d'examen	Formes	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
[FURTH2009]	29	P	TEP MIC	disséminées	100 % 50 %	78 % 11 %*
[GALLAMINI2006]	108	A	TEP	disséminées	79 %	99 %
[MOLNAR2010]	128	A	TEP	toutes	83 %	93 %
[SCHAEFER2007]	66	A	TEP-TDM	toutes	100 %	91 %
[STRAUS2011]	80	A	TEP	localisées	55,0 % [IC95 : 31,5 ; 76,9]	93,3 % [IC95 : 83,8 ; 98,2]
[KWEE2008]	471	A	TEP	np	Données poolées : np	Données poolées : np
[MEANY2007]	23	P	TEP	np	Données individuelles : 100 % [IC95 : 34,4 ; 100]	Données individuelles : 57,1 % [IC95 : 36,8 ; 75,5]
[BJURBERG2006]	26	A	TEP	np	Données individuelles : 91,7 % [IC95 : 64,6 ; 98,5]	Données individuelles : 95,2 % [IC95 : 77,3 ; 99,2]
[ZINZANI2006]	40	A	TEP	np	Données individuelles : 87,5 % [IC95 : 52,9 ; 97,8]	Données individuelles : 100 % [IC95 : 89,0 ; 100]
[RIGACCI2005]	28	A	TEP	np	Données individuelles : 100 % [IC95 : 51,0 ; 100]	Données individuelles : 83,3 % [IC95 : 64,2 ; 93,3]
[FILMONT2004]	32	A	TEP	np	Données individuelles : 100 % [IC95 : 74,1 ; 100]	Données individuelles : 85,7 % [IC95 : 65,4 ; 95,0]
[MIKOSCH2003]	93	A	TEP	np	Données individuelles : 100 % [IC95 : 87,1 ; 100]	Données individuelles : 81,8 % [IC95 : 65,6 ; 91,4]
[DITTMAN2001]	47	A	TEP	np	Données individuelles : 86,2 % [IC95 : 69,4 ; 94,5]	Données individuelles : 94,4 % [IC95 : 74,2 ; 99,0]
[MIKHAEL2000]	32	A	TEP	np	Données individuelles : 100 % [IC95 : 43,9 ; 100]	Données individuelles : 91,7 % [IC95 : 64,6 ; 98,5]
[STUMPE1998]	50	A	TEP	np	Données individuelles : 85,0 % [IC95 : 64,0 ; 94,8]	Données individuelles : 95,7 % [IC95 : 79,0 ; 99,2]
[TERASAWA2008]	399	A	TEP ou TEP-TDM	toutes	Données poolées : np	Données poolées : np
[FILMONT2004]	32	A	TEP	np	Données individuelles : 100 % [IC95 : 74 ; 100]	Données individuelles : 86 % [IC95 : 65 ; 95]
[FRIEDBERG2004]	32	A	TEP	toutes	Données individuelles : 80 % [IC95 : 38 ; 96]	Données individuelles : 85 % [IC95 : 68 ; 94]
[GUAY2003]	48	A	TEP	toutes	Données individuelles : 79 % [IC95 : 52 ; 92]	Données individuelles : 97 % [IC95 : 85 ; 99]
[JERUSALEM1999]	31	A	TEP	np	Données individuelles : 50 % [IC95 : 15 ; 85]	Données individuelles : 92 % [IC95 : 77 ; 98]
[JERUSALEM2003]						
[MIKOSCH2003]	31	np	TEP	np	Données individuelles : 100 % [IC95 : 82 ; 100]	Données individuelles : 86 % [IC95 : 60 ; 96]
[MOCIKOVA2004]	71	A	TEP	np	Données individuelles : 100 % [IC95 : 44 ; 100]	Données individuelles : 71 % [IC95 : 59 ; 80]
[RIGACCI2005]	28	A	TEP	toutes	Données individuelles : 100 % [IC95 : 51 ; 100]	Données individuelles : 83 % [IC95 : 64 ; 93]
[SCHAEFER2004]	18	A	TEP-TDM	np	Données individuelles : 50 % [IC95 : 22 ; 78]	Données individuelles : 100 % [IC95 : 72 ; 100]
[SPAEPEN2001]	60	A	TEP	toutes	Données individuelles : 50 % [IC95 : 24 ; 76]	Données individuelles : 100 % [IC95 : 93 ; 100]
[WICKMANN2003]	48	P	Np	np	Données individuelles : 88 % [IC95 : 66 ; 97]	Données individuelles : 67 % [IC95 : 50 ; 81]

* : p < 0,001 ; A : adulte ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; MIC : méthode d'imagerie conventionnelle (IRM cervico-abdomino-pelvienne, échographie et TDM thoracique) ; N : effectif ; P : pédiatrique ; Pop. : population.

Tableau 46. Performances de la TEP-FDG (fin)

Identifiant	N	Pop.	Type d'examen	Formes	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
[ZIJLSTRA2006]	247	np	TEP	np	Données poolées : 84 % [IC95 : 71 ; 92]	Données poolées : 90 % [IC95 : 84 ; 94]
[DEWIT2001]	37	np	TEP	np	Données individuelles : 100 % [IC95 : 69 ; 100]	Données individuelles : 78 % [IC95 : 56 ; 93]
[HUELTELSCHMIDT2001]	51	np	TEP	np	Données individuelles : 95 % [IC95 : 74 ; 100]	Données individuelles : 89 % [IC95 : 72 ; 98]
[MIKHAEEL2000]	15	np	TEP	np	Données individuelles : 100 % [IC95 : 29 ; 100]	Données individuelles : 92 % [IC95 : 62 ; 100]
[NAUMANN2001]	43	np	TEP	np	Données individuelles : 100 % [IC95 : 3 ; 100]	Données individuelles : 86 % [IC95 : 71 ; 95]
[SPAEPEN2001A]	60	np	TEP	np	Données individuelles : 50 % [IC95 : 19 ; 81]	Données individuelles : 100 % [IC95 : 93 ; 100]
[WEIHRAUCH2001]	28	np	TEP	np	Données individuelles : 67 % [IC95 : 30 ; 93]	Données individuelles : 80 % [IC95 : 56 ; 94]
[ZINZANI1999]	13	np	TEP	np	Données individuelles : 100 % [IC95 : 29 ; 100]	Données individuelles : 100 % [IC95 : 69 ; 100]

* : p < 0,001 ; A : adulte ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %; MIC : méthode d'imagerie conventionnelle (IRM cervico-abdomino-pelvienne, échographie et TDM thoracique) ; N : effectif ; P : pédiatrique ; Pop. : population.

Tableau 47. Valeur pronostique de la TEP-FDG sur la survie

Critère de Jugement	Identifiants	Effectif	Population	Formes	Suivi médian	Résultat de la TEP	Données individuelles	Valeur p
Survie sans progression	[BARNES2011]	96	adulte	localisées	4 ans	TEP- TEP+	94 % 54 %	p < 0,0001
	[LOPCI2011]	98	pédiatrique	toutes	2,08 ans	TEP- TEP+	non précisé	p = 0,001
	[MARKOVA2011]	66	adulte	disséminées	4,6 ans	TEP- TEP+	non précisé	p = 0,002
	[MOLNAR2010]	128	adulte	toutes	6,29 ans	TEP- TEP+	non précisé	p = 0,0000
	[STRAUS2011]	80	adulte	localisées	2 ans	TEP- TEP+	89 % 27 %	p < 0,0001
Survie globale	[BARNES2011]	96	adulte	localisées	4 ans	TEP- TEP+	100 % 84 %	p < 0,0001

5. Classifications

❖ Classification d'Ann Arbor - Modifications dites « de Cotswolds »¹⁵

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéroaortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
Stade IV	Atteinte extraganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint

15 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(11):1630-6.

❖ **Classification TNM des lymphomes de Hodgkin (2009)**¹⁶

Stade	Description	Sous-stade
Stade I	Région ganglionnaire lymphatique unique	
	Organe/localisation extra lymphatique unique	I _E
Stade II	Deux ou plusieurs régions ganglionnaires lymphatiques du même côté du diaphragme	
	Localisation/organe extra lymphatique unique avec ses ganglions lymphatiques régionaux ± autres régions ganglionnaires du même côté du diaphragme	II _E
Stade III	Régions ganglionnaires des deux côtés du diaphragme + organe/siège extralymphatique unique localisé	III _E
	Rate	III _S
	Les deux	III _{E+S}
Stade IV	Envahissement diffus d'organe(s) extra lymphatique(s) ± ganglions régionaux ; localisation extra lymphatique isolée avec un envahissement ganglionnaire non régional	
Pour tous les stades	Sans perte de poids ni fièvre ni sueurs	A
	Avec perte de poids/fièvre/sueurs	B

16 Classification de l'Union internationale contre le cancer (UICC) – TNM : Classification des tumeurs – 7ème édition – Ed Wiley-Blackwell 2009.

6. Recommandations de la SFCE

La SFCE met à disposition des fiches d'informations par organe pour le suivi des patients traités pour un cancer au cours de leur enfance ou adolescence. À titre informatif, les informations contenues dans ces fiches concernant notamment les signes devant alerter, la surveillance médicale recommandée pour le suivi et les mesures de prévention individuelles des seconds cancers, des complications cardiaques, osseuses, thyroïdiennes, pulmonaires, de la fertilité et post allogreffe sont présentées ci-après. L'ensemble des fiches d'informations est disponible sur le site internet de la SFCE à l'adresse suivante : <http://sfce1.sfpediatric.com/fr/acces-public/suivi-a-long-terme.html>.

DÉPISTAGE DES SECONDS CANCERS

Le fait d'être guéri d'un cancer dans l'enfance peut amener à proposer les examens de dépistage à un âge plus jeune que pour la population générale.

Dans le cadre de ce dépistage, l'histoire médicale familiale et personnelle est à prendre en compte. C'est pourquoi, il est important d'avoir un résumé médical comportant le diagnostic et le détail des différents traitements reçus (doses de chimiothérapies et /ou de radiothérapie), certains de ces traitements pouvant augmenter le risque de tumeurs secondaires.

QUELS SONT LES SIGNES QUI DOIVENT AMENER À CONSULTER ?

Il est conseillé de consulter un médecin si l'un des signes suivants apparaissait :

- une fatigue ou des saignements inhabituels ;
- un grain de beauté qui change d'aspect ;
- la palpation d'un nodule dans le cou, le sein ou en tout autre endroit ;
- des douleurs persistantes inexpliquées ;
- des troubles digestifs persistants ;
- et d'une manière générale, tout symptôme inhabituel.

QUELLE EST LA SURVEILLANCE MÉDICALE RECOMMANDÉE ?

Tout adulte doit avoir une surveillance médicale régulière en particulier après la guérison d'un cancer traité durant l'enfance ou l'adolescence.

Cette surveillance est adaptée aux traitements reçus et aux constatations de l'examen médical.

Des examens complémentaires biologiques ou radiologiques peuvent être nécessaires.

La peau doit être examinée régulièrement par un dermatologue s'il y a beaucoup de grains de beauté ou si un grain de beauté change d'aspect.

Quand une radiothérapie a été délivrée sur le cou, le médecin doit palper régulièrement la glande thyroïde et demander une échographie si besoin.

Si le traitement a comporté une radiothérapie sur le thorax, le dépistage du cancer du sein doit débuter plus précocement que dans la population générale avec un autoexamen régulier. Dans certains cas une échographie ou une IRM seront préférées à la mammographie.

Si le traitement a comporté une radiothérapie sur l'abdomen, pour le dépistage du cancer du côlon, il est recommandé de rechercher du sang dans les selles (Hémocult®). Un examen par coloscopie peut aussi être indiqué.

Si une radiothérapie a été effectuée sur le cerveau, un scanner ou une IRM cérébrale sont recommandés tous les 5 ans.

INFORMATION GÉNÉTIQUE

Si plusieurs cas de tumeurs bénignes ou de cancers sont survenus dans la famille, en particulier chez des sujets jeunes, le médecin traitant doit en être informé pour proposer une consultation de génétique.

QUELLES SONT LES MESURES DE PRÉVENTION INDIVIDUELLES ?

Il existe des facteurs favorisant la survenue de certains cancers.

Il est recommandé :

- d'éviter de fumer ;
- de ne pas s'exposer au soleil sans protection ;
- d'avoir une activité physique régulière ;
- de modérer sa consommation d'alcool ;
- d'avoir une alimentation saine privilégiant les fruits, les légumes et fibres et limitant les graisses d'origine animale.

La vaccination précoce contre certains virus peut diminuer le risque de développer un cancer du col de l'utérus ou un cancer du foie et doit être envisagée avec le médecin traitant.

DIVERS

D'autres examens de dépistage peuvent être décidés en fonction de la maladie initiale, des traitements reçus avant greffe, du type de greffe réalisé et de ses complications. Tout symptôme persistant, doit être signalé à un médecin.

DÉTECTION DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

IL EXISTE UN RISQUE DE COMPLICATIONS CARDIAQUES SI LE TRAITEMENT A COMPORTÉ :

une chimiothérapie comportant des anthracyclines ou de l'endoxan ;
une radiothérapie au niveau du thorax, de la moelle épinière, de la partie supérieure de l'abdomen.
Le risque est plus important si ces deux facteurs ont été associés, et si le traitement a été réalisé tôt dans l'enfance.

QUELS SONT LES SIGNES QUI DOIVENT ALERTER ?

La survenue de l'un des symptômes suivant doit conduire à une consultation rapide avec un médecin :

- gêne respiratoire, essoufflement ou fatigue anormale à l'effort ;
- douleur dans la poitrine ;
- malaise et/ou perte de connaissance ;
- palpitations.

QUELLE EST LA SURVEILLANCE MÉDICALE RECOMMANDÉE ?

Comme pour tout adulte, un examen médical annuel par le médecin traitant avec mesure de la tension artérielle est recommandé. Il est important de disposer d'un résumé médical comportant le diagnostic de la maladie initiale et le détail des différents traitements reçus.

Chez les patients à risque, une échographie cardiaque (qui étudie la contraction du cœur), doit être réalisée après la fin du traitement, puis avec une fréquence qui dépend de chaque cas, tous les deux à cinq ans environ. Parfois seront également nécessaires un électrocardiogramme, et/ou une épreuve d'effort pour rechercher une anomalie du rythme cardiaque ou au niveau des artères coronaires. La surveillance doit être renforcée en cas de grossesse, durant la puberté et en cas d'activité sportive intensive.

EXISTE-T-IL DES MESURES DE PRÉVENTION INDIVIDUELLES ?

Certains facteurs contribuent à altérer le fonctionnement du cœur ou des vaisseaux, contre lesquels il est recommandé de lutter :

- surpoids ou obésité ;
- taux trop élevé de graisse dans le sang ;
- hypertension artérielle ;
- taux de sucre trop élevé dans le sang (diabète) ;
- manque d'activité physique ;
- tabagisme ;
- l'usage de certaines drogues (cocaïne, amphétamines, etc.) ;
- taux d'hémoglobine trop bas (anémie).

Les exercices physiques intensifs sans entraînement, en particulier l'haltérophilie doivent être évités.

DÉTECTION DES COMPLICATIONS OSSEUSES

IL EXISTE UN RISQUE D'OSTÉOPOROSE PRÉCOCE SI LE TRAITEMENT A COMPORTÉ :

- des corticoïdes pendant plus de 3 mois ;
- du méthotrexate ;
- une radiothérapie sur les membres ou la colonne vertébrale ;
- un traitement pouvant affecter le fonctionnement des reins, car ce dernier participe au métabolisme du calcium.

Le risque est plus important si plusieurs de ces traitements ont été administrés de façon concomitante.

Il est majoré en cas d'activité sédentaire, de petite taille et faible poids, d'antécédents familiaux d'ostéoporose, de tabagisme, ou de trouble hormonal associé (ménopause précoce, déficit en hormone de croissance, hyperthyroïdie).

QUELS SONT LES SIGNES QUI DOIVENT ALERTER ?

L'ostéoporose est une maladie silencieuse, souvent diagnostiquée tardivement, à l'occasion de fractures. Les parties du squelette les plus touchées sont le poignet, le col du fémur et les vertèbres. Ces fractures surviennent souvent après une chute minime ou sans aucun traumatisme.

QUELLE EST LA SURVEILLANCE MÉDICALE RECOMMANDÉE ?

Le diagnostic de l'ostéoporose repose sur la mesure de la densité minérale osseuse par un examen radiologique simple appelé « Ostéodensitométrie ».

En fonction des traitements reçus, le médecin estimera le niveau de risque et conseillera la réalisation d'une ostéodensitométrie de référence dans les deux années qui suivent la fin du traitement.

Cet examen sera, si besoin, renouvelé pour suivre l'évolution de l'état du squelette. Des analyses sanguines évaluant le métabolisme du phosphore et du calcium pourront aussi être proposées.

EXISTE-T-IL DES MESURES DE PRÉVENTION INDIVIDUELLES ?

La prévention de l'ostéoporose repose sur :

la pratique régulière d'un exercice physique mettant les os en tension (par exemple : course, musculation) ;
une alimentation riche en calcium (lait, yaourts, fromages) et vitamine D, et parfois une supplémentation sous contrôle médical.

DÉTECTION DES COMPLICATIONS THYROÏDIENNES

IL EXISTE UN RISQUE DE COMPLICATIONS THYROÏDIENNES SI LE TRAITEMENT A COMPORTÉ :

- une chirurgie au niveau de la thyroïde ou de l'hypophyse ;
- une chimiothérapie comportant du busulfan ;
- une radiothérapie du cerveau, du cou ou de la partie haute du thorax ;
- une irradiation corporelle totale ;
- un traitement par iode radioactif.

QUELLES SONT LES COMPLICATIONS CONNUES AU NIVEAU DE LA THYROÏDE ?

Les hypothyroïdies et les hyperthyroïdies sont les principales complications.
Des nodules bénins, ou un cancer de la thyroïde peuvent également survenir plusieurs années après l'irradiation.

QUELS SONT LES SIGNES QUI DOIVENT ALERTER AU NIVEAU DE LA THYROÏDE ?

L'hyperthyroïdie peut se manifester par un ou plusieurs des signes suivants : palpitations, augmentation de la transpiration, bouffées de chaleur, tremblements, insomnie, troubles de l'humeur, nervosité, diarrhée, perte de poids malgré un appétit normal ou accru, diminution ou arrêt des règles chez les femmes, augmentation de volume de la base du cou (goitre).

Les symptômes de l'hypothyroïdie dépendent de l'importance du déficit en hormones thyroïdiennes et apparaissent de manière très progressive. La majorité des personnes ne présente aucun symptôme ; le bilan sanguin permettra alors de faire le diagnostic. D'autres peuvent présenter un ou plusieurs signes : fatigue, ralentissement, irritabilité, état dépressif, frilosité, constipation, sécheresse de la peau et des cheveux, perte de cheveux, règles irrégulières, goitre.

QUELLE EST LA SURVEILLANCE MÉDICALE RECOMMANDÉE ?

Un suivi annuel incluant la surveillance de la courbe de poids et de taille, la prise de tension artérielle, la surveillance de la fréquence cardiaque, la palpation de la thyroïde et des aires ganglionnaires cervicales est recommandée.

Chez les sujets à risque de complications thyroïdiennes, une consultation spécialisée par un endocrinologue peut être conseillée, un dosage de T4 et TSH dans le sang est recommandé de façon annuelle. Ces examens seront dans certains cas complétés par une échographie de la thyroïde.

Chez les femmes enceintes, les bilans thyroïdiens doivent être rapprochés afin d'éviter des complications chez le bébé à naître.

EXISTE-T-IL DES MESURES DE PRÉVENTION INDIVIDUELLES ?

Il est conseillé d'avoir un apport d'iode suffisant en consommant, par exemple, du sel iodé.

DÉTECTION DES COMPLICATIONS PULMONAIRES

IL EXISTE UN RISQUE DE COMPLICATIONS PULMONAIRES SI LE TRAITEMENT A COMPORTÉ :

- une chirurgie consistant en l'ablation complète d'un poumon ou des chirurgies répétées sur le poumon ;
- certaines chimiothérapies comportant de la bléomycine, de la carmustine, de la lomustine, ou une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- une radiothérapie du poumon ou du corps entier ;
- une radiothérapie de la colonne vertébrale qui peut déformer le thorax et gêner le fonctionnement du poumon ;
- une allogreffe compliquée d'une maladie du greffon contre l'hôte.

Les risques sont augmentés si plusieurs des traitements cités plus haut ont été associés. La situation peut également être aggravée par des infections pulmonaires sévères ou répétées, un asthme ou un tabagisme (actif ou environnemental).

QUELLES SONT LES COMPLICATIONS CONNUES AU NIVEAU DES POUMONS ?

Il existe plusieurs types de complications :

- le volume des poumons peut être réduit après chirurgie ou par déformation de la colonne vertébrale ;
- les bronchioles peuvent être le siège d'une inflammation, ce qui limite l'entrée de l'air dans les poumons. On parle de bronchiolite oblitérante.

Tous ces mécanismes peuvent dans certains cas se combiner pour conduire à l'insuffisance respiratoire, c'est-à-dire la difficulté globale des poumons à assurer l'oxygénation des organes et l'élimination du gaz carbonique. Cet état peut retentir sur le fonctionnement de tous les autres organes et en particulier du cœur.

Il existe également un risque d'infection pulmonaire, source de dilatation permanente des bronches, favorisant à son tour la surinfection.

QUELS SONT LES SIGNES (OU SYMPTÔMES) QUI DOIVENT ALERTER AU NIVEAU DES POUMONS ?

Une toux persistante, un encombrement, des sifflements lors de la respiration, un essoufflement pour un effort physique modéré voire même au repos doivent alerter. Les infections répétées se traduisent en général par de la fièvre, des crachats, une toux, des douleurs au niveau du thorax. Lorsqu'un de ces symptômes apparaît et surtout s'il persiste, il est nécessaire de consulter un médecin.

QUELLE EST LA SURVEILLANCE MÉDICALE RECOMMANDÉE ?

Une surveillance clinique annuelle est recommandée.

Selon les symptômes, des examens pourront être prescrits : radiographie ou scanner thoracique et surtout explorations fonctionnelles respiratoires (série de tests visant à évaluer la quantité et la qualité des échanges gazeux effectués par les poumons).

EXISTE-T-IL DES MESURES DE PRÉVENTION INDIVIDUELLES ?

- un examen physique régulier est recommandé ;
- toute consommation de tabac est formellement contre-indiquée. Cela est également vrai pour l'exposition involontaire à la fumée de tabac de l'entourage ;
- un avis spécialisé doit être demandé avant toute anesthésie générale et avant toute pratique de la plongée sous-marine ;
- l'orientation professionnelle mérite aussi parfois d'être discutée avec le médecin, certains métiers étant à plus fort risque de gêne respiratoire ;
- dans certains cas, la vaccination contre le pneumocoque et/ou la grippe peut être conseillée.

DÉTECTION DES COMPLICATIONS HORMONALES ET DE LA FERTILITÉ

LE FONCTIONNEMENT HORMONAL, LA PUBERTÉ ET LA FERTILITÉ PEUVENT ÊTRE PERTURBÉS SI LE TRAITEMENT A COMPORTÉ :

- une chimiothérapie comportant des alkylants (endoxan par exemple) surtout chez le garçon ou une chimiothérapie à haute dose avec support de cellules souches (autogreffe) ou une allogreffe de moelle quel que soit le sexe ;
- une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie au niveau du cerveau, touchant les glandes hypothalamiques et/ou hypophysaires ;
- une irradiation corporelle totale ;
- une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie touchant les ovaires, l'utérus ou le vagin, chez la fille, les testicules ou la prostate (une autre glande produisant des hormones) chez le garçon.

QUELLES SONT LES COMPLICATIONS CONNUES ET LES SIGNES QUI PEUVENT ALERTER ?

Le plus souvent, il s'agit d'une insuffisance de fabrication d'hormones, appelée déficit qui peut être plus ou moins sévère.

Plus rarement, il existe un excès de production d'hormones.

Il n'existe pas toujours de symptômes.

Quand ils existent, ils sont variables selon l'hormone en cause. Il peut s'agir d'un ralentissement de la croissance, d'une prise de poids importante, d'une fatigue excessive, d'une soif intense. Les anomalies de la puberté se manifestent par un retard de croissance associé chez les filles à un défaut de développement des seins et à une absence de règles (aménorrhée) et chez le garçon un retard de développement des caractères sexuels (pilosité, mue de la voix, développement des organes génitaux). Parfois au contraire, les signes de puberté peuvent se développer trop en avance.

Plus tard, peuvent survenir des troubles de la fertilité : difficultés à obtenir une grossesse, ou à la mener à son terme chez la femme, impossibilité à concevoir des enfants, chez l'homme.

Lorsqu'une grossesse survient, il peut exister un risque accru de fausses couches spontanées et d'accouchements prématurés, en particulier lorsqu'une radiothérapie a été effectuée au niveau pelvien. Par contre, il n'existe pas de risque particulier d'anomalies congénitales des enfants à naître. Chez la femme, une disparition des règles ou la survenue de bouffées de chaleur peuvent évoquer une ménopause précoce responsable d'infertilité.

QUELLE EST LA SURVEILLANCE MÉDICALE RECOMMANDÉE ?

Selon le type de cancer et les traitements reçus, une surveillance médicale adaptée sera proposée. Elle comportera une évaluation de la croissance et du développement pubertaire. Des examens sanguins et urinaires pourront être réalisés.

Le plus souvent, un dysfonctionnement hormonal est dépisté lors d'un examen de surveillance sans qu'aucun symptôme ne soit ressenti.

Une prise en charge spécialisée peut être nécessaire auprès d'un médecin spécialiste : endocrinologue, gynécologue, urologue ou équipe de procréation médicalement assistée.

Un traitement hormonal substitutif permet de compenser les déficits. Les méthodes de procréation médicalement assistées évoluent vite, mais il est important de consulter précocement en cas de désir de maternité ou de paternité pour évaluer précisément la fertilité et les différentes alternatives.

DÉTECTION DES COMPLICATIONS POST ALLOGREFFE

Les greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques (souvent appelée « greffe de moelle osseuse ») peuvent entraîner des complications, parfois même de nombreuses années après la guérison. Les antécédents de chaque patient sont différents notamment en ce qui concerne le traitement reçu avant la greffe.

QUELLES SONT LES COMPLICATIONS POSSIBLES, COMMENT LES DÉPISTER ET LES PRÉVENIR ?

TAILLE, PUBERTÉ, FERTILITÉ

LA TAILLE : le risque d'un ralentissement de la croissance dépend du type de préparation à la greffe, d'un éventuel traitement prolongé par des corticoïdes et des traitements reçus avant la greffe. Il arrive que la croissance après greffe soit normale durant les premières années, mais que le pic de croissance qui accompagne normalement la puberté se fasse mal. Après la greffe une surveillance de la croissance est donc nécessaire jusqu'à l'âge adulte avec une attention toute particulière au moment de la période pubertaire. Cette surveillance permet de dépister une croissance insuffisante, laquelle peut être restaurée par un traitement hormonal.

LA PUBERTÉ : le risque de dérèglement (avance ou retard) pubertaire nécessite une évaluation précise et une prise en charge adaptée pour chaque patient. Là encore, le diagnostic de dérèglement pubertaire est important car des traitements peuvent être efficaces.

LA FERTILITÉ : les troubles de la fertilité pourront être pris en charge dans les centres spécialisés de procréation médicalement assistée.

THYROÏDE

Cette glande située à la base du cou produit les hormones thyroïdiennes qui régulent la température, l'état de fatigue et le poids. Elle doit être surveillée de façon prolongée après la greffe. En effet, une irradiation corporelle totale administrée dans le conditionnement de la greffe peut être responsable soit de troubles de la production des hormones thyroïdiennes, soit de nodules. Une simple prise de sang permet de doser les hormones thyroïdiennes dans le sang. La diminution du taux d'hormones peut être compensée par un traitement oral quotidien. La survenue d'une tumeur thyroïdienne peut être constatée par le patient lui-même ou par l'échographie qui sera réalisée systématiquement de façon régulière. Une ponction à l'aiguille permet d'analyser le nodule et de faire la différence entre nodule bénin et véritable cancer de la thyroïde.

CŒUR ET VAISSEAUX

Une surveillance de la fonction cardiaque est nécessaire lorsque des anthracyclines ont été utilisées pour le traitement de la maladie avant la greffe. L'irradiation corporelle totale lors de la préparation à la greffe peut aussi majorer les risques d'altération de la fonction cardiaque. La surveillance est réalisée grâce à des échographies cardiaques régulières. Une bonne hygiène de vie permet de limiter les autres facteurs de risque d'une maladie cardiovasculaire : sédentarité, tabac, surpoids, augmentation du cholestérol ou des triglycérides. La tension artérielle sera également surveillée.

ŒIL

Un examen ophtalmologique régulier permet de dépister, avant tout retentissement sur la vision, l'apparition d'une opacification du cristallin appelée « cataracte ». Cette opacification prématurée peut être due soit à l'irradiation de l'œil lors de l'irradiation corporelle totale, soit à un traitement prolongé par corticoïdes. L'évolution de cette cataracte est le plus souvent lente, mais si nécessaire, une intervention chirurgicale peut être proposée.

PEAU

Une surveillance dermatologique permet de dépister et de traiter les cancers de la peau pouvant survenir après greffe de cellules souches hématopoïétiques, notamment lorsque la préparation a comporté une irradiation corporelle totale. Toute lésion cutanée qui persiste doit faire l'objet d'une consultation médicale.

OS ET ARTICULATIONS

Un traitement prolongé par des corticoïdes expose dans les mois ou les années qui suivent à un risque de destruction articulaire appelée « ostéonécrose ». Cette affection touche particulièrement les hanches et les genoux, plus rarement les épaules. Cette complication se manifeste par des douleurs articulaires, au début peu intenses mais qui peuvent rapidement devenir invalidantes. Le diagnostic peut être porté sur une radiographie et surtout grâce à l'IRM de l'articulation. En cas d'ostéonécrose, un avis spécialisé en orthopédie permettra de déterminer si une intervention chirurgicale est nécessaire ou non. Les traitements prolongés par corticoïdes peuvent également entraîner une diminution de la minéralisation osseuse ou ostéoporose à l'origine de douleurs du squelette et d'une fragilité osseuse qui augmente le risque de fracture. Le risque est majoré pour les femmes qui ont un dysfonctionnement ovarien. Le bon examen pour dépister précocement cette complication est un examen radiologique appelé « ostéodensitométrie ».

POUMONS

Différentes anomalies de la fonction respiratoire peuvent survenir longtemps après une allogreffe. Une toux persistante, un encombrement, des sifflements lors de la respiration, un essoufflement pour un effort physique modéré voire même au repos doivent alerter. Dans certains cas, des explorations fonctionnelles respiratoires sont proposées.

DIVERS

D'autres examens de dépistage peuvent être décidés en fonction de la maladie initiale, des traitements reçus avant greffe, du type de greffe réalisé et de ses complications. Tout symptôme persistant, doit être signalé à un médecin.

7. Références bibliographiques

[ADAMS2007] Adams MJ, Constine LS, Lipshultz SE. Late effects of therapy for Hodgkin's lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2007;2(3):143-50.

[ADVANI2007] Advani R, Maeda L, Lavori P, Quon A, Hoppe R, Breslin S et al. Impact of positive positron emission tomography on prediction of freedom from progression after Stanford V chemotherapy in Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(25):3902-7.

[ALEMAN2003] Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003;21(18).

[ALEMAN2007] Aleman BM, van Leeuwen FE. Are we improving the long-term burden of Hodgkin's lymphoma patients with modern treatment? *Hematology - Oncology Clinics of North America* 2007;21(5):961-75.

[ALEMAN2007B] Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, Baaijens MH, Bortolus R, Lybeert ML et al. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007;67(1):19-30.

[ALMELDIN2009] Alm El-Din MA, Hughes KS, Finkelstein DM, Betts KA, Yock TI, Tarbell NJ et al. Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1).

[AVIGDOR2010] Avigdor A, Bulvik S, Levi I, Dann EJ, Shemtov N, Perez-Avraham G et al. Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 2010;21(1):126-32.

[BARNES2011] Barnes JA, Lacasce AS, Zukotynski K, Israel D, Feng Y, Neuberg D et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22(4):910-5.

[BAUER2011] Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8):CD007941.

[BAXI2010] Baxi SS, Matasar MJ. State-of-the-art issues in Hodgkin's lymphoma survivorship. *Current Oncology Reports* 2010;12(6):366-73.

[BJURBERG2006] Bjurberg M, Gustavsson A, Ohlsson T, Brun E. FDG-PET in the detection of residual disease and relapse in patients with Hodgkin's lymphoma. Experience from a Swedish centre. *Acta Oncol* 2006;45(6):743-9.

[CERCI2010] Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2010;51(9):1337-43.

[CERCI2009] Cerci JJ, Pracchia LF, Soares JJ, Linardi CC, Meneghetti JC, Buccheri V. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose for initial staging of Hodgkin lymphoma: a single center experience in Brazil. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2009;64(6):491-8.

[CHESON1999] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244.

[CHESON2007A] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(5):579-86.

[CURTIS2006] Curtis R, Freedman D, Ron E. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000. NIH Publication 2006;No. 05-5302. Bethesda, MD.

[DEWIT2001] de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001;12(1):29-37.

[DIEHL2003] Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348(24).

[DITTMAN2001] Dittman H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen B, Baumann C, Kopp A. Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep* 2001;8:1393-9.

[DORES2002] Dore GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20(16).

[DORFFEL2003] Dorffel W, Luders H, Ruhl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215(3):139-45.

[EICH2007A] Eich HT, Gossmann A, Engert A, Kriz J, Bredenfeld H, Hansemann K et al. A Contribution to solve the problem of the need for consolidative radiotherapy after intensive chemotherapy in advanced stages of Hodgkin's lymphoma--analysis of a quality control program initiated by the radiotherapy reference center of the German Hodgkin Study Group (GHSg). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007;69(4):1187-92.

[ENGERT2009] Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSg HD9 study. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(27):4548-54.

[ENGERT2010A] Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2010;363(7):640-52.

[ENGERT2012] Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012.

[ESMO2010] Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;21(suppl 5):v168-v171.

[FEDERICO2009] 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. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(5):805-11.

[FERME2006] Ferme C, Mounier N, Casasnovas O, Brice P, Divine M, Sonet A et al. Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006;107(12):4636-42.

[FERME2007] Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine* 2007;357(19):1916-27.

[FILMONT2004] Filmont JE, Yap CS, Ko F, Vranjesevic D, Quon A, Margolis DJ et al. Conventional imaging and 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with previously treated Hodgkin's disease. *Mol Imaging Biol* 2004;6(1):47-54.

[FRANKLIN2006] Franklin J, Pluetschow A, Paus M, Specht L, Anselmo AP, Aviles A et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol* 2006;17(12).

[FRIEDBERG2004] Friedberg JW, Fischman A, Neuberger D, Kim H, Takvorian T, Ng AK et al. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma* 2004;45(1):85-92.

[FRIEDMAN2006] Friedman DL, Constine LS. Late effects of treatment for Hodgkin lymphoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2006;4(3):249-57.

[FURTH2006] Furth C, Denecke T, Steffen I, Ruf J, Voelker T, Misch D et al. Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2006;28(8):501-12.

[FURTH2009] Furth C, Steffen IG, Amthauer H, Ruf J, Misch D, Schonberger S et al. Early and late therapy response assessment with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(26):4385-91.

[GALLAMINI2007] 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. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(24):3746-52.

[GALLAMINI2011] Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Di RF et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *British Journal of Haematology* 2011;152(5):551-60.

[GALLAMINI2006] Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I 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(4):475-81.

[GERVAISFAGNOU1999] Gervais-Fagnou DD, Girouard C, Laperriere N, Pintillie M, Goss PE. Breast cancer in women following supradiaphragmatic irradiation for Hodgkin's disease. *Oncology* 1999;57(3).

[GUAY2003] Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med* 2003;44(8):1225-31.

[HANCOCK1993] Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(1).

[HERBST2011] Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;2CD007110, 2011.

[HODGSON2007] Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(12).

[HODGSON2008] Hodgson DC. Hodgkin lymphoma: the follow-up of long-term survivors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22(2):233-44, vi.

[HUELTELSCHMIDT2001] Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001;91(2):302-10.

[HUTCHINGS2006A] Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006;91(4):482-9.

[HUTCHINGS2006] Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107(1):52-9.

[HUTCHINGS2005] Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16(7):1160-8.

[HUTCHINSON1998] Hutchinson RJ, Fryer CJ, Davis PC, Nachman J, Krailo MD, O'Brien RT et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(3):897-906.

[JERUSALEM2003] Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003;14(1):123-30.

[JERUSALEM1999] Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment 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(2):429-33.

[JOHNSON2010] Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, Cullen M, Radford JA, Stenning SP. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(20):3352-9.

[KABICKOVA2006] Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, Drahokoupilova E, Nekolna M, Chanova M et al. Comparison of 18F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. *European Journal of Nuclear Medicine et Molecular Imaging* 2006;33(9):1025-31.

[KOSTAKOGLU2006] Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006;107(11):2678-87.

[KUNG2006] Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, London WB, Ternberg JL, Behm FG et al. POG 8625: a randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with Stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin Disease: a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2006;28(6):362-8.

[KWEE2008] Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* 2008;111(2):504-16.

[LANDMANPARKER2000] Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, Habrand JL, Terrier-Lacombe MJ, Bertrand Y et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy-results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1500-7.

[LEAHY2008] Leahy Y. Second cancers in survivors of Hodgkin lymphoma: risks and recommendations. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12(3).

[LOPCI2011] Lopci E, Burnelli R, Guerra L, Cistaro A, Piccardo A, Zucchetto P et al. Postchemotherapy PET evaluation correlates with patient outcome in paediatric Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(9):1620-7.

[MARKOVA2011] Markova J, Kahraman D, Kobe C, Skopalova M, Mocikova H, Klaskova K et al. The role of FDG-PET in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin Lymphoma treated with BEACOPP. *Leuk Lymphoma* 2011.

[MEANY2007] Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatric Blood et Cancer* 2007;48(4):399-402.

[MEYER2012] Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366(5):399-408.

[MIKHAEL2000] Mikhael NG, Timothy AR, Hain SF, O'Doherty MJ. 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:147-50.

[MIKOSCH2003] Mikosch P, Gallowitsch HJ, Zinke-Cerwenka W, Heinisch M, Pipam W, Eibl M et al. Accuracy of whole-body 18F-FDP-PET for restaging malignant lymphoma. *Acta Med Austriaca* 2003;30(2):41-7.

[MOCIKOVA2004] Mocikova H, Markova J, Belohlavek O, Cap F, Cermak F, Feltl D et al. [Comparison between conventional imaging methods and positron emission tomography in the treatment of Hodgkin's lymphoma]. *Cas Lek Cesk* 2004;143(7):476-9.

[MOLNAR2010] Molnar Z, Simon Z, Borbenyi Z, Deak B, Galuska L, Keresztes K et al. Prognostic value of FDG-PET in Hodgkin lymphoma for posttreatment evaluation. *Neoplasma* 2010;57(4):349-54.

[NACHMAN2002] Nachman JB, Spoto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(18):3765-71.

[NAUMANN2001] Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001;115(4):793-800.

[NCCN2011] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hodgkin Lymphoma V.2.2011 [online]. 04/05/2011.

[NG2002] Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 2002;100(6).

[NG2008A] Ng AK. Late complications after treatment for Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2008;3(3):119-25.

[NG2009] Ng AK, Mauch PM. Late effects of Hodgkin's disease and its treatment. *Cancer Journal* 2009;15(2):164-8.

[NG2010] Ng A, Constine LS, Advani R, Das P, Flowers C, Friedberg J et al. ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Cancer* 2010;34(3):211-27.

[NG2011] Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2011;154(1):23-31.

[NOORDIJK2005] Noordijk EM, Thomas J, Ferme C, van't Veer MB, Brice P, Divine M et al. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2005;23(16S):part I of II (June 1 Supplement): 6505.

[OBERLIN1992] Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, Raquin MA, Chompret A, Habrand JL et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992;10(10):1602-8.

[PURZ2011] Purz S, Mauz-Korholz C, Korholz D, Hasenclever D, Krausse A, Sorge I et al. [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Detection of Bone Marrow Involvement in Children and Adolescents With Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3523-8.

[RIGACCI2005] Rigacci L, Castagnoli A, Dini C, Carpaneto A, Matteini M, Alterini R et al. 18FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results. *Oncol Rep* 2005;14(5):1209-14.

[RIGACCI2007] Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. *Annals of Hematology* 2007;86(12):897-903.

[ROYLE2010] Royle JS, Baade P, Joske D, Fritschi L. Risk of second cancer after lymphohematopoietic neoplasm. *Int J Cancer* 2010;129(4).

[SALLOUM1996] Salloum E, Doria R, Schubert W, Zelterman D, Holford T, Roberts KB et al. Second solid tumors in patients with Hodgkin's disease cured after radiation or chemotherapy plus adjuvant low-dose radiation. *J Clin Oncol* 1996;14(9).

[SCHAEFER2004] Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 2004;232(3):823-9.

[SCHAEFER2007] Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy--is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology* 2007;244(1):257-62.

[SCHELLONG1999] Schellong G, Potter R, Bramswig J, Wagner W, Prott FJ, Dorff W et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's

disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3736-44.

[SCHONFELD2006] Schonfeld SJ, Gilbert ES, Dores GM, Lynch CF, Hodgson DC, Hall P et al. Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(3).

[SPAEPEN2001A] Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J et al. Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 2001;115(2):272-8.

[SPAEPEN2001] Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van SS, Thomas J, Vandenberghe P et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001;19(2):414-9.

[STRAUS2011] Straus DJ, Johnson JL, Lacasce AS, Bartlett NL, Kostakoglu L, Hsi ED et al. Doxorubicin, vinblastine, and gemcitabine (CALGB 50203) for stage I/II nonbulky Hodgkin lymphoma: pretreatment prognostic factors and interim PET. *Blood* 2011;117(20):5314-20.

[STUMPE1998] Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25(7):721-8.

[SWERDLOW2000] Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(3).

[SWERDLOW2001] Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Allerton R, Horwich A, Barber JA, Cunningham D et al. Lung cancer after Hodgkin's disease: a nested case-control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol* 2001;19(6).

[TERASAWA2009B] Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(11):1906-14.

[TERASAWA2008] Terasawa T, Nishashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med* 2008;49(1):13-21.

[TINGER1997] Tinger A, Wasserman TH, Klein EE, Miller EA, Roberts T, Piephoff JV et al. The incidence of breast cancer following mantle field radiation therapy as a function of dose and technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4).

[TRAVIS2002] Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(3).

[TRAVIS2003] Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Jama* 2003;290(4).

[TRAVIS2007] Travis LB. Evaluation of the risk of therapy-associated complications in survivors of Hodgkin lymphoma. *Hematology* 2007;192-6, 2007.

[VANLEEUWEN1994] van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, Noyon R, van den Belt-Dusebout AW, van Kerkhoff EH et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12(2).

[VANLEEUWEN2003] van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, Van't Veer MB, Noordijk EM et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(13).

[VANLEEUWENSEGAR2011] van Leeuwen-Segarceanu EM, Bos WJ, Dorresteijn LD, Rensing BJ, der Heyden JA, Vogels OJ et al. Screening Hodgkin lymphoma survivors for radiotherapy induced cardiovascular disease. *Cancer Treatment Reviews* 2011;37(5):391-403.

[VIVIANI2011] 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.

[VONTRESCKOW2012] von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *J Clin Oncol* 2012;30(9):907-13.

[WEIHRAUCH2001] Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansen S, Dietlein M, Bischoff S et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 2001;98(10):2930-4.

[WEINER1997] Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML, Marcus RB, Cantor A, Gieser PW et al. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(8):2769-79.

[WICKMANN2003] Wickmann L, Luders H, Dorffel W. [18-FDG-PET-findings in children and adolescents with Hodgkin's disease: retrospective evaluation of the correlation to other imaging procedures in initial staging and to the predictive value of follow up examinations]. *Klin Padiatr* 2003;215(3):146-50.

[ZIJLSTRA2006] Zijlstra JM, Lindauer-van der WG, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006;91(4):522-9.

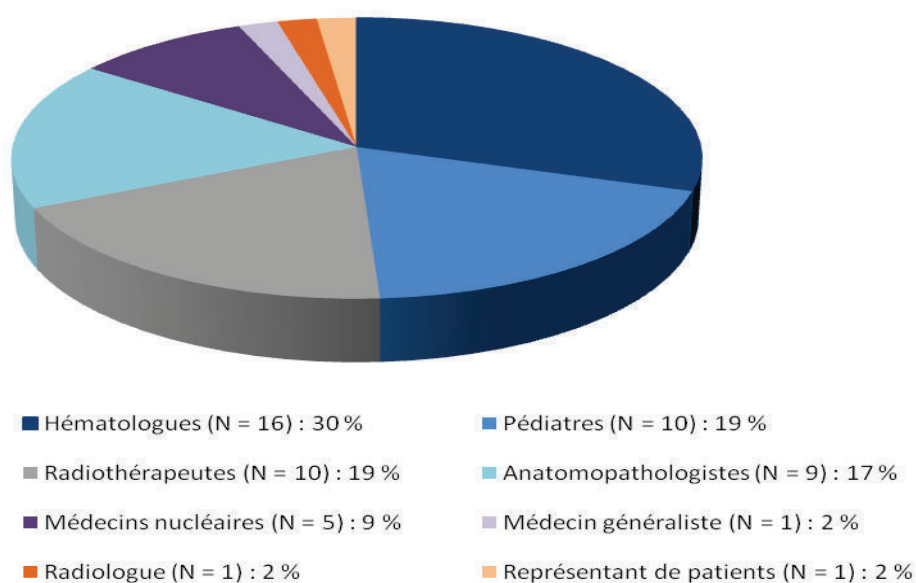
[ZINZANI1999] Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol* 1999;10(10):1181-4.

[ZINZANI2006] Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E et al. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Annals of Oncology* 2006;17(8):1296-300.

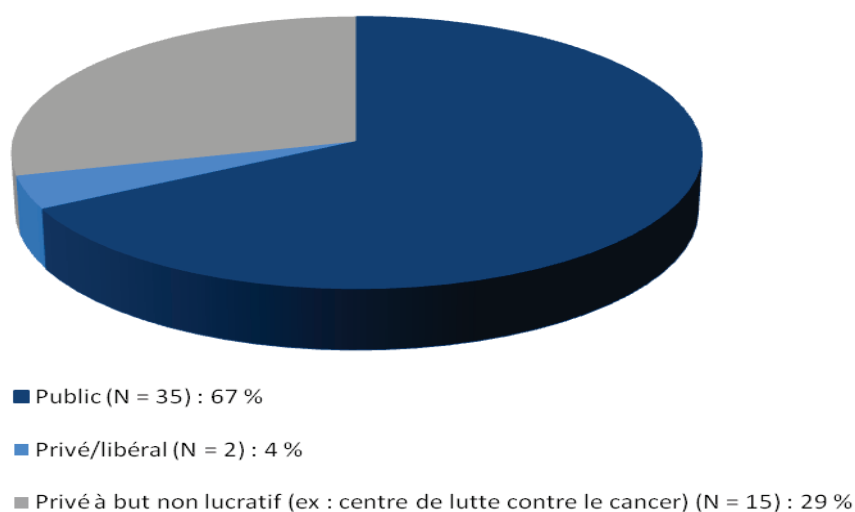
8. Résultats de la relecture

- Période de relecture nationale : **10 février 2012 – 21 mars 2012**
- Nombre de professionnels de santé et de représentants de patients sollicités : **128**
- Nombre de personnes ayant répondu : **53**
- Pourcentage de réponse : **41,4 %**

Répartition par spécialité des relecteurs ayant répondu



Répartition par mode de pratique des relecteurs ayant répondu



Résultats des cotations de la relecture nationale

Item du questionnaire d'évaluation	PAS D'ACCORD			ACCORD MODÉRÉ			ACCORD FORT			NSP	Cotation	Valeurs	N
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	NC	moyenne	extrêmes	
ÉVALUATION GÉNÉRALE DU DOCUMENT													
Le document apportera des informations utiles aux professionnels impliqués dans la prise en charge des lymphomes de Hodgkin.		0 %			12 %			88 %		N = 0	8,06	5-9	50
Le choix des questions traitées est pertinent.		0 %			10 %			90 %		N = 0	7,88	5-9	50
La présentation et rédaction de ce document est claire et sans ambiguïté.		2 %			12 %			86 %		N = 0	7,54	1-9	50
ÉVALUATION DES RECOMMANDATIONS													
Question 1 : la TEP-FDG doit-elle être un des examens de référence du bilan d'extension initial d'un lymphome de Hodgkin ?													
Accord avec l'analyse des données		0 %			7 %			93 %		N = 6	8,34	6-9	50
Accord avec la recommandation proposée		0 %			4 %			96 %		N = 4	8,41	6-9	50
Applicabilité des recommandations en pratique	Oui :	100 %		Non :	0 %					N = 6	-	-	50
Question 2 : formes localisées sus-diaphragmatiques sans facteur de risque : quel est le protocole optimal de chimiothérapie (nombre de cycles) et de radiothérapie (doses) ? Peut-on définir une population de patients pour laquelle une chimiothérapie seule pourrait être recommandée ?													
Accord avec l'analyse des données		0 %			12 %			88 %		N = 16	8,21	4-9	50
Accord avec la recommandation proposée		0 %			8 %			92 %		N = 14	8,19	4-9	50
Applicabilité des recommandations en pratique	Oui :	90 %		Non :	10 %					N = 19	-	-	50
Question 3 : formes localisées sus-diaphragmatiques avec au moins un facteur de risque : quelle population pourrait bénéficier d'une chimiothérapie seule, sans irradiation ?													
Accord avec l'analyse des données		0 %			23 %			77 %		N = 15	7,74	4-9	50
Accord avec la recommandation proposée		6 %			33 %			61 %		N = 14	7,11	3-9	50
Applicabilité des recommandations en pratique	Oui :	90 %		Non :	10 %					N = 21	-	-	50
Question 4 : formes disséminées : quel est le protocole de référence de chimiothérapie initiale (ABVD versus BEACOPP renforcé) ?													
Accord avec l'analyse des données		0 %			18 %			82 %		N = 17	7,85	5-9	50
Accord avec la recommandation proposée		3 %			21 %			76 %		N = 16	7,50	3-9	50
Applicabilité des recommandations en pratique	Oui :	86 %		Non :	14 %					N = 22	-	-	50
Question 5 : formes disséminées : existe-t-il un bénéfice de la radiothérapie en cas de réponse partielle à la chimiothérapie ?													
Accord avec l'analyse des données		2,5 %			13,5 %			84 %		N = 13	7,81	3-9	50
Accord avec la recommandation proposée		0 %			18 %			82 %		N = 12	7,68	4-9	50
Applicabilité des recommandations en pratique	Oui :	94 %		Non :	6 %					N = 17	-	-	50
Question 6 : dans le traitement des formes de l'enfant, existe-t-il une indication pour une chimiothérapie seule, sans irradiation ?													
Accord avec l'analyse des données		0 %			12 %			88 %		N = 24	8,23	6-9	50
Accord avec la recommandation proposée		0 %			15 %			85 %		N = 23	8,15	4-9	50
Applicabilité des recommandations en pratique	Oui :	100 %		Non :	0 %					N = 30	-	-	50
Question 7 : évaluation précoce de la réponse : existe-t-il une indication à la réalisation d'une TEP-FDG en cours de traitement initial ?													
Accord avec l'analyse des données		7 %			9 %			84 %		N = 7	7,81	3-9	50
Accord avec la recommandation proposée		7 %			13,5 %			79,5 %		N = 6	7,55	2-9	50
Applicabilité des recommandations en pratique	Oui :	88 %		Non :	12 %					N = 8	-	-	50
Question 8 : évaluation de la réponse : existe-t-il une indication à la réalisation d'une TEP-FDG en fin de traitement initial ?													
Accord avec l'analyse des données		2 %			7 %			91 %		N = 6	8,02	2-9	50
Accord avec la recommandation proposée		2 %			18 %			80 %		N = 5	7,64	2-9	50
Applicabilité des recommandations en pratique	Oui :	95 %		Non :	5 %					N = 8	-	-	50
Question 9 : quelles sont les modalités du suivi sur les premières années et à long terme ?													
Accord avec l'analyse des données		0 %			9 %			91 %		N = 5	8,20	5-9	50
Accord avec la recommandation proposée		0 %			9 %			91 %		N = 4	8,11	5-9	50
Applicabilité des recommandations en pratique	Oui :	93 %		Non :	7 %					N = 8	-	-	50

N : nombre de réponses (parmi les 54 relecteurs, 50 ont rempli le questionnaire d'évaluation électronique, 2 ont rempli le questionnaire destiné aux représentants de patients et 2 ont répondu sur papier libre) ; NSP/NC : ne se prononce pas ou non concerné.

9. Groupe de travail et coordination

❖ Groupe de travail

Michel Henry-Amar, médecin de santé publique/épidémiologiste, Centre François Baclesse, Caen (coordonnateur scientifique)

Caroline Bodet-Milin, médecin nucléaire, Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes

Josette Brière, anatomopathologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris

René-Olivier Casasnovas, hématologue, Centre hospitalier universitaire, Dijon

Aurore Coulomb, anatomopathologiste, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

Eric de Kerviler, radiologue, Hôpital Saint-Louis, Paris

François Dumel, médecin généraliste, Cabinet médical, Audincourt

Christophe Fermé, hématologue, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Théodore Girinsky, radiothérapeute, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Damien Huglo, médecin nucléaire, Hôpital Huriez, Lille

Emmanuel Itti, médecin nucléaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Jean Léon Lagrange, radiothérapeute, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Judith Landman-Parker, hématologue pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, Paris

Alain Rahmouni, radiologue, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Delphine Sénécal, hématologue, Centre hospitalier, Chambéry

Un représentant de patients, membre du groupe de travail a souhaité conserver l'anonymat. Son nom ne figure pas dans la liste présentée ci-dessus.

❖ Institut national du cancer

Coordination par le département des recommandations pour les professionnels de santé –
Direction des soins et de la vie des malades

Valérie Mazeau-Woynar, responsable du département

François Planchamp, chargé de projet

Laetitia Verdoni, chef de projet

En collaboration avec

Julie Gaillot de Saintignon, chargée de projet (Direction de la santé publique, département prévention)

10. Relecteurs

Philippe Agape, hématologue, Centre hospitalier régional de La Réunion, Saint-Denis
Marc André, hématologue, Centre hospitalier universitaire Mont Godinne, Yvoir
Isabelle Bedgedjian, anatomopathologiste, Centre hospitalier universitaire Jean Minjoz, Besançon
Oleg Blagosklonov, médecin nucléaire, Centre hospitalier universitaire Jean Minjoz, Besançon
Jacques Bosq, anatomopathologiste, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Krimo Bouabdallah, hématologue, Centre hospitalier universitaire Haut-Lévêque, Pessac
Réda Bouabdallah, hématologue, Institut Paoli Calmettes, Marseille
Nicole Brousse, anatomopathologiste, Hôpital Necker, Paris
Victoria Cacheux, hématologue, Centre hospitalier universitaire Estaing, Clermont-Ferrand
Christian Carrie, radiothérapeute, Centre Léon Bérard, Lyon
Patricia Carrier, médecin nucléaire, Hôpital Font-Pré, Toulon
Marie-Christine Copin, anatomopathologiste, Centre hospitalier régional universitaire, Lille
Diane Coso, hématologue, Institut Paoli Calmettes, Marseille
Olivier Couturier, médecin nucléaire, Centre hospitalier universitaire, Angers
Catherine Curtillet, pédiatre, Centre hospitalier universitaire, Marseille
Marie-Sarah Dilhuydy, hématologue, Centre hospitalier universitaire Haut-Lévêque, Pessac
Christine Edan, pédiatre, Centre hospitalier universitaire Hôpital Sud, Rennes
Agathe Edet-Sanson, médecin nucléaire, Centre Henri Becquerel, Rouen
Hacene Fezoui, hématologue, Hôpital Font-Pré, Toulon
Jean Gabarre, hématologue, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris
Laurence Gonzague-Casabianca, radiothérapeute, Institut Paoli Calmettes, Marseille
Christophe Hennequin, radiothérapeute, Hôpital Saint Louis, Paris
Camille Laurent, anatomopathologiste, Centre hospitalier universitaire Purpan, Toulouse
Thierry Leblanc, pédiatre, Hôpital Robert Debré, Paris
Patrick Lutz, pédiatre, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg
Marc-André Mahe, radiothérapeute, Centre René Gauducheau, Nantes
Thierry Molina, anatomopathologiste, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris
Karine Montagne, anatomopathologiste, Centre de pathologie Emile Gallé, Nancy
Françoise Montravers, médecin nucléaire, Hôpital Tenon, Paris
Franck Morschhauser, hématologue, Centre hospitalier régional universitaire, Lille
Brigitte Nelken, pédiatre, Centre hospitalier régional universitaire, Lille
Tan Dat Nguyen, radiothérapeute, Institut Jean Godinot, Reims
Hélène Pacquement, pédiatre, Institut Curie, Paris
Catherine Paillard, pédiatre, Centre hospitalier universitaire, Clermont-Ferrand
Marie Parrens, anatomopathologiste, Centre hospitalier universitaire Haut-Lévêque, Pessac
Jean-Marc Pauly, médecin généraliste, Cabinet médical, Rodemack
Philippe Puech, radiologue, Centre hospitalier régional universitaire, Lille
Pierre Richaud, radiothérapeute, Institut Bergonié, Bordeaux
Pierre Simon Rohrllich, pédiatre, Centre hospitalier universitaire Jean Minjoz, Besançon
Bernard Roullet, radiothérapeute, Centre hospitalier universitaire, Poitiers
Gilles Salles, hématologue, Centre hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite
Luis Schiappacasse, radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille
Claudine Schmitt, pédiatre, Centre hospitalier universitaire, Nancy
Pascale Schneider, pédiatre, Centre hospitalier universitaire Charles Nicolle, Rouen
Catherine Sebban, hématologue, Centre Léon Bérard, Lyon

Stéphanie Servagi-Vernat, radiothérapeute, Centre hospitalier universitaire Jean Minjoz, Besançon

Claudine Sohn, hématologue, Hôpital Font-Pré, Toulon

Aspasia Stamatoullas Bastard, hématologue, Centre Henri Becquerel, Rouen

Juliette Thariat, radiothérapeute, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Antoine Thyss, hématologue, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Mohamed Touati, hématologue, Centre hospitalier universitaire Dupuytren, Limoges

Alexandra Traverse-Glehen, anatomopathologiste, Centre hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite

Un représentant de patients ayant répondu a souhaité conserver l'anonymat. Son nom ne figure pas dans la liste des relecteurs présentée ci-dessus.

[illegible]

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

RECOLYMHOD12

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax. : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr