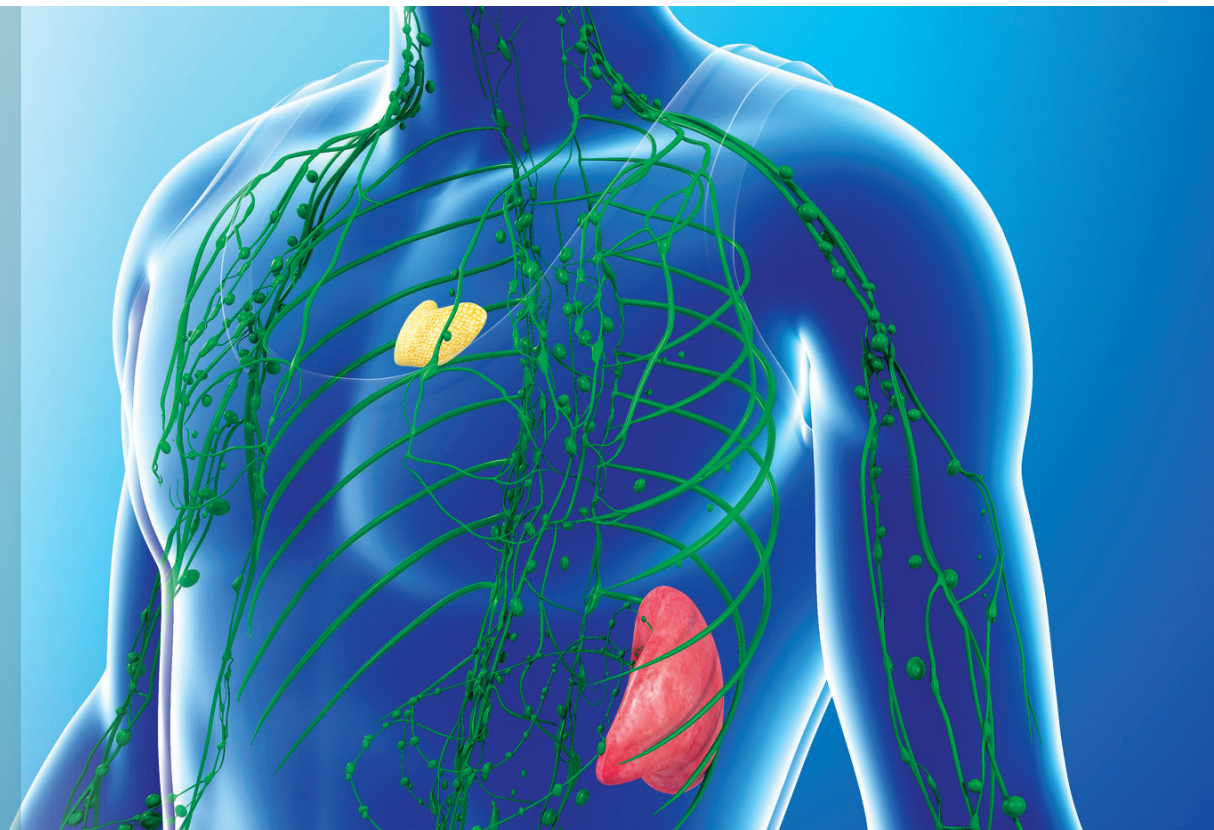




UN PARTENARIAT DE :

Groupe d'étude en oncologie du Québec
(GEOQ)

Direction générale de cancérologie
(DGC) du Ministère de la Santé et des
Services sociaux

Institut national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

ALGORITHMES D'INVESTIGATION,
DE TRAITEMENT ET DE SUIVI

LYMPHOME DE HODGKIN

Décembre 2016



ALGORITHMES D'INVESTIGATION,
DE TRAITEMENT ET DE SUIVI

LYMPHOME DE HODGKIN

Décembre 2016

DÉPÔT LÉGAL

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016

Bibliothèque et Archives Canada, 2016

ISBN 978-2-550-77249-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2016

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

COMITÉ ORGANISATEUR

D^{re} Sarit Assouline, hémato-oncologue, Hôpital Général Juif

D^{re} Maryse Bernard, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Stéphane Doucet, hémato-oncologue, CHUM

D^r Louis Lamare, pathologiste, CHUM

D^r Jean-François Larouche, hémato-oncologue, CHU de Québec

D^r Bernard Lespérance, hémato-oncologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

RÉDACTION ET COORDINATION

M. Jim Boulanger, Ph.D., coordonnateur scientifique - Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M. Gino Boily, Ph.D., professionnel scientifique - Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M^{me} Vanessa Dufour, Ph.D., professionnelle scientifique - Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). *Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi lymphome de Hodgkin*.

Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger et Vanessa Dufour. Québec, Qc: INESSS et GEOQ; 2016, 311 p.

L'INESSS et le GEOQ remercient les membres de leur personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

**PARTICIPANTS EXPERTS À LA RENCONTRE CONSENSUELLE
DU 25 OCTOBRE 2014**

D^r Karim Abou-Nassar, hémato-oncologue, CSSS Hull - Gatineau

D^r Jean-Philippe Adam, pharmacien, CHUM

M^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé
(CSSS de Laval)

D^r Mohamed Amin-Hashem, pathologiste, Hôpital du Saint-Sacrement
(CHU de Québec)

D^{re} Sarit Assouline, hémato-oncologue, Hôpital Général Juif

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hémato-oncologue, Centre hospitalier affilié
universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

D^r Sylvain Beaulieu, nucléiste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^{re} Maryse Bernard, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Vincent Bernier, pathologiste, Hôpital-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Alain Bestavros, hémato-oncologue, Hôpital de la Cité-de-la-Santé
(CSSS de Laval)

D^{re} Lucie Blondeau, radio-oncologue, Hôpital-Dieu de Québec
(CHU de Québec)

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^{re} Rachel Bujold, radio-oncologue, CHUS - Hôpital Fleurimont

D^r François-Alexandre Buteau, nucléiste, Hôpital-Dieu de Québec
(CHU de Québec)

D^r Ines Chamakhi, hémato-oncologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^{re} Anne-Marie Charpentier, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^r Christian Cohade, nucléiste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^{re} Sandra Cohen, hémato-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Félix Couture, hémato-oncologue, Hôpital-Dieu de Québec
(CHU de Québec)

D^{re} Kelly Davison, hémato-oncologue, CUSM

D^r Robert Delage, hémato-oncologue, Hôpital Enfant-Jésus
(CHU de Québec)

D^{re} Line Delisle, hémato-oncologue, CHUS - Hôpital Fleurimont

D^r Pierre Desjardins, hémato-oncologue, Hôpital Charles-LeMoyne

D^r Stéphane Doucet, hémato-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^r Olivier Dumas, hémato-oncologue, Hôpital-Dieu de Québec
(CHU de Québec)

D^{re} Isabelle Fleury, hémato-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^{re} Marie-Claude Foley, hémato-oncologue, CSSS Rimouski-Neigette

D^{re} Geneviève Gallagher, hémato-oncologue, Hôpital Enfant-Jésus
(CHU de Québec)

D^{re} Guylaine Gaudet, hémato-oncologue, Hôpital du Sacré-Cœur de
Montréal

D^{re} Mélanie Gionet, radio-oncologue, CRSSS de Rimouski

D^r Tarek Hijal, radio-oncologue, Centre Cedars contre le Cancer (CUSM)

D^{re} Tina Haliotis, pathologiste, Hôpital Général Juif

D^{re} Nathalie Johnson, hémato-oncologue, Hôpital Général Juif

D^r Hans Knecht, hémato-oncologue, Hôpital Général Juif

D^r Louis Lamarre, pathologiste, Hôpital Charles-LeMoyne

D^{re} Christine Lambert, radio-oncologue, CUSM

D^r Pierre Laneuville, hémato-oncologue, CUSM

D^r Jean-François Larouche, hémato-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec
(CHU de Québec)

D^r Bernard Lemieux, hémato-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^{re} Émilie Lemieux-Blanchard, hémato-oncologue, Hôpital Notre-Dame
(CHUM)

D^{re} Mariette Lépine, hémato-oncologue, CHUS - Hôpital Fleurimont

D^r Bernard Lespérance, hémato-oncologue, Hôpital du Sacré-Cœur de
Montréal

D^{re} Nathalie Lessard, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec
(CHU de Québec)

D^r Antonio Maietta, pathologiste, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^r Sylvain Mailhot, pathologiste, CSSS Rimouski-Neigette

D^{re} Sofia Marouan, pathologiste, CHUS - Hôpital Fleurimont

D^{re} Caroline Meunier, pathologiste, Hôpital Charles-LeMoyne

D^r René Michel, pathologiste, CUSM

D^r Yann Milbeo, radio-oncologue, Hôpital Charles-LeMoyne

D^{re} Louigina Mollica, hémato-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Harold Olney, hémato-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, Hôpital de la Cité-de-la-Santé
(CSSS de Laval)

D^r Tony Petrella, pathologiste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Steven Richebourg, cytogénéticien, Hôpital du Saint-Sacrement
(CHU de Québec)

D^r Raynald Simard, hémato-oncologue, CIUSSS Hôpital de Chicoutimi

D^{re} Catherine Sperlich, hémato-oncologue, Hôpital Charles-LeMoyne

D^{re} Anouk Tremblay, hémato-oncologue, Centre hospitalier affilié
universitaire régional (CIUSSS MCQ)

D^r Éric Turcotte, nucléiste, CHUS - Hôpital Fleurimont

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire
régional (CSSS de Trois-Rivières)

AUTRE PARTICIPANT :

M^{me} Mélanie Morneau, Direction générale de cancérologie (MSSS)

ORGANISATION DE LA JOURNÉE CONSENSUS :

M^{me} Anne Fejes, GEOQ

M^{me} Denise Poirier, GEOQ, organisatrice

M. Stéphane Vézina, technicien

M. Alexandre Zalac, technicien

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

DIRECTION

D^r Félix Couture, président, hémato-oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Ghislain Cournoyer, vice-président, hémato-oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

M. Jim Boulanger, Ph. D., coordonnateur scientifique - Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

MEMBRES

M^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hémato-oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

M. Gino Boily, Ph. D., professionnel scientifique - Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Vanessa Dufour, Ph. D., professionnelle scientifique - Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

D^r Bernard Lespérance, hémato-oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant de l'UEC

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du PGTM

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue (CUSM)

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

M^{me} Marie-Christine Paquin, Ph. D., professionnelle scientifique - Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

D^r Raghu Rajan, hémato-oncologue médical (CUSM)

D^r Benoît Samson, hémato-oncologue médical, Hôpital Charles-LeMoine (CSSS Champlain–Charles-Le Moine)

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

ÉDITION

Responsable

Renée Latulippe

Soutien technique

Hélène St-Hilaire

Révision linguistique

Révision Littera Plus

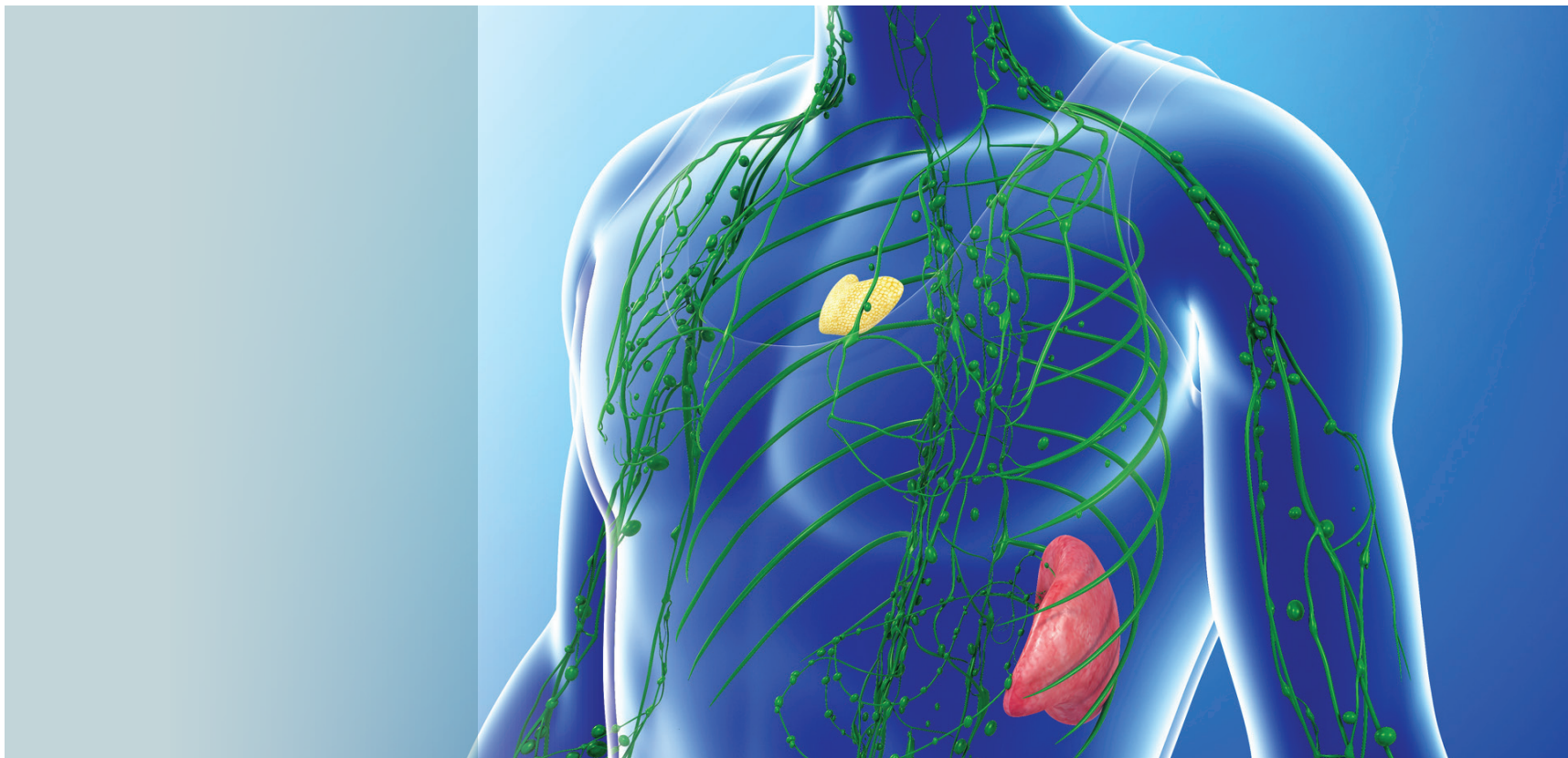
Mise en page et graphisme

Magali Bérubé, Jocelyne Guillot, Patsy Hayes

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1	2.5 Suivi des patients pendant le traitement	21
Algorithmes	4	2.6 Évaluation de la réponse au traitement	22
1.1 Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi : lymphome de hodgkin – Algorithme général	5	2.7 Suivi des patients en rémission d'un LH	23
1.2 Stade limité favorable (stades I et II sans facteur de risque)	6	2.8 Traitement de sauvetage	24
1.3 Stade limité défavorable (stades I et II avec ≥ 1 facteur de risque, mais sans masse <i>bulky</i> ni atteinte extralymphatique si IIB)	7	Données probantes et discussion	25
1.4 Stade avancé (stades IIB avec masse <i>bulky</i> ou atteinte extralymphatique, III et IV)	8	3.1 Pathologie	26
1.5 Nodulaire à prédominance lymphocytaire	9	• Biopsie à l'aiguille ou excisionnelle?	26
1.6 Maladie réfractaire ou récidivante (preuve par biopsie)	10	• Biopsie ostéomédullaire	27
Recommandations pour la pratique clinique	11	• Préparation des échantillons prélevés	28
2.1 Pathologie	12	• Cytométrie de flux	31
2.2 Investigation et stadification du LH	13	3.2 Investigation et stadification du LH	32
2.3 Traitements de première intention	15	• Bilan médical	32
• LH classique	15	• Classification d'Ann Arbor	33
- Stade limité	15	• Classification en fonction des facteurs de risque	46
- Stade limité favorable	15	• Procédures complémentaires avant de commencer le traitement	53
- Stade limité infradiaphragmatique	15	3.3 Traitements de première intention	55
- Stade limité défavorable	16	• LH classique	55
- Stade IIB <i>bulky</i> ou extralymphatique	17	- Stade limité	55
- Stade avancé	17	- Stade limité favorable	60
• LH nodulaire à prédominance lymphocytaire	18	- Stade limité infradiaphragmatique	74
- Stade limité	18	- Stade limité défavorable	79
- Stade avancé	19	- Stade IIB <i>bulky</i> ou extralymphatique	98
2.4 Radiothérapie	20	- Stade avancé	101
		• LH nodulaire à prédominance lymphocytaire	149
		- Stade limité	149
		- Stade avancé	163

3.4 Radiothérapie	169	3.7 Suivi des patients en rémission d'un LH	213
• Réduction des champs d'irradiation et doses prescrites	169	• Examens, tests et interventions pour le suivi des patients en rémission d'un LH	213
• Champs d'irradiation	170	• Suivi clinique	219
• Histogrammes doses-volumes de l'INRT et de l'ISRT comparativement à l'IFRT	171	• Suivi radiologique	219
• Efficacité et toxicité de l'INRT et de l'ISRT	173	• Utilisation de la TEP pour le suivi des patients en rémission complète d'un LH	223
• Technologies améliorant la détermination des volumes à irradier et le ciblage à l'irradiation	175	• Risque de complications tardives chez les survivants à un LH	224
3.5 Suivi des patients pendant le traitement	182	3.8 Traitement de sauvetage	242
• Toxicité pulmonaire liée au traitement	182	• Chimiothérapie à haute dose (CTHD) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AGCS) pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant	243
- Baisse de DLCO comme facteur pronostique de toxicité pulmonaire à la bléomycine	182	• Facteurs pronostiques liés à la CTHD/AGCS	247
- Effet de l'arrêt de la bléomycine sur les résultats oncologiques en cas de toxicité pulmonaire	183	• Résultats de la CTHD/AGCS en fonction de la réponse à la chimiothérapie de sauvetage	253
- Risque de toxicité pulmonaire radique chez les patients ayant un antécédent de toxicité à la bléomycine	184	• Choix du protocole de chimiothérapie de sauvetage	255
- Risque de toxicité pulmonaire à la bléomycine chez les patients ayant été traités avec une radiothérapie antérieurement	184	• Indication de la radiothérapie en traitement de sauvetage	259
- L'utilisation du G-CSF comme facteur de risque de toxicité pulmonaire à la bléomycine	185	• Indication du brentuximab védotine	261
• Utilisation prophylactique du G-CSF lors d'une chimiothérapie ABVD	188	• Thérapies anti-PD-1 pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant après une AGCS et/ou un traitement avec le brentuximab védotine	269
3.6 Évaluation de la réponse au traitement	193	• Traitement de sauvetage du LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (LNHL)	271
• Performance diagnostique de la TEP pour l'évaluation de la réponse post-traitement	193	Protocoles de traitements systémiques	277
• Valeur pronostique de la TEP intermédiaire	194	Références	279
• Valeur pronostique de la TEP postchimiothérapie et préradiothérapie	198		
• Recommandations sur l'imagerie et critères de définition de la réponse : consensus internationaux	198		



INTRODUCTION

Utilisation du document

Le document est divisé en trois parties principales. D'abord, des algorithmes décisionnels sont présentés. Ensuite, les principales recommandations sont rapportées par thématique. Enfin, la dernière section présente un résumé plus détaillé des principales données probantes (disponibles en date de juillet 2016) et des éléments de discussion qui ont mené au consensus soutenant les algorithmes et les recommandations formulées. Cette section permettra au lecteur d'évaluer la qualité et la force des données probantes appuyant les recommandations. Les boîtes entourées de bleu ainsi que les mots ou caractères bleus sont associés à un hyperlien cliquable interne ou externe au document. Ainsi, à partir d'une thématique dans un algorithme, il est possible de naviguer rapidement vers les recommandations et les données probantes sous-jacentes.

Les recommandations proposées dans ce document sont modulées par les meilleures données probantes disponibles et elles ne prennent pas en considération les aspects se rapportant aux retombées sur le système de santé (économiques et organisationnelles).

	Pathologie
	Évaluation par techniques d'imagerie et autres modalités cliniques (examen physique, symptômes, laboratoire d'hématologie) de la stadification initiale, du suivi et de l'évaluation des réponses aux traitements ou de la progression post-traitement.
	Surveillance
	Chirurgie et autres interventions de nature chirurgicale
	Traitement systémique : chimiothérapie ou thérapie ciblée
	Radiothérapie
	Soins de soutien
	Autres types d'intervention ne correspondant pas aux domaines précédents
	Interventions multimodales

Objectifs du projet

Afin de respecter sa mission de promotion de la communication et de la coopération entre les différents professionnels exerçant en oncologie au Québec, le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) a entrepris à l'automne 2014 des travaux concernant le développement d'algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi pour les lymphomes prolifératifs. Ces algorithmes reflètent à la fois la pratique du Québec et les meilleures données probantes disponibles. Le GEOQ s'est étroitement associé au Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les travaux ont été effectués avec le soutien de la Direction générale de cancérologie (DGC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Le lymphome de Hodgkin est le seul sujet traité dans ce document.

Méthodologie

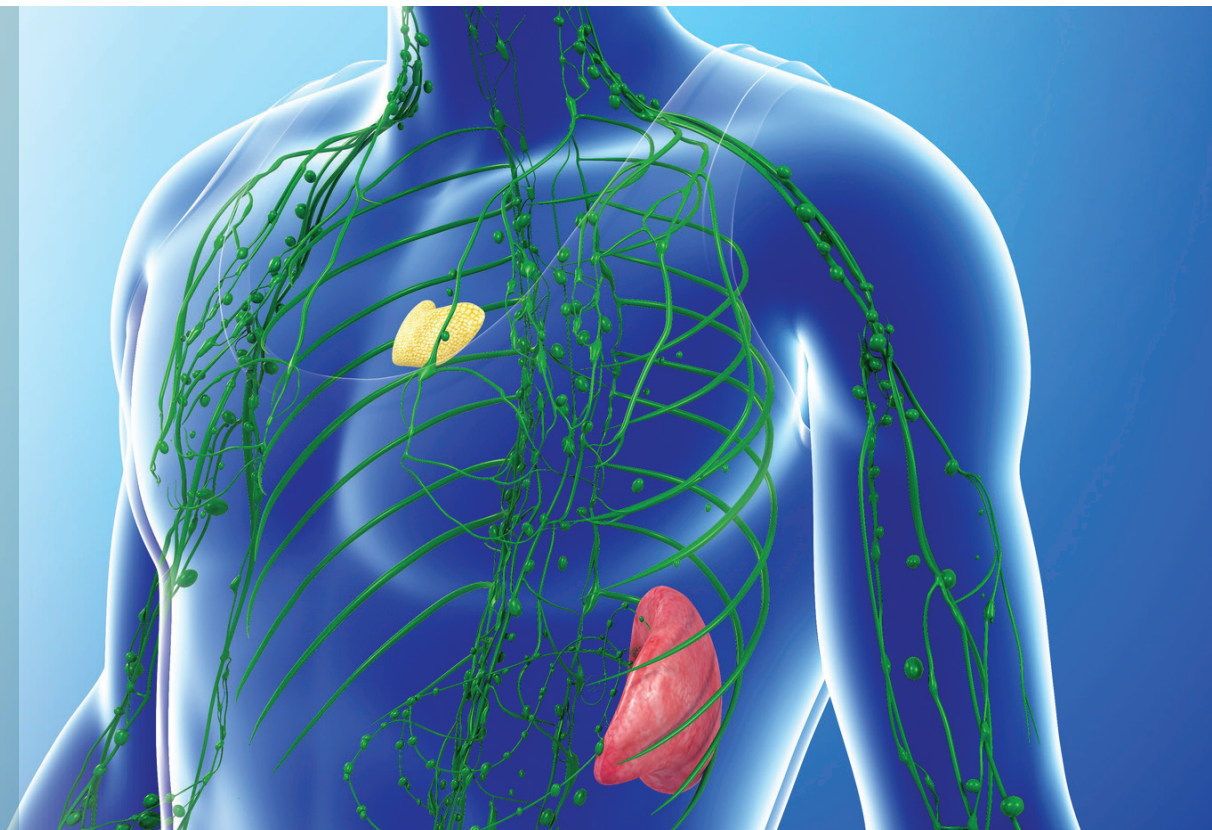
Un comité organisateur a été mis sur pied par le GEOQ. Ce comité a rédigé près de 189 questions avec choix de réponses touchant le lymphome de Hodgkin, les lymphomes diffus à grandes cellules, les lymphomes agressifs, les lymphomes folliculaires et les lymphomes indolents. Ces questions touchaient différents aspects jugés importants tant sur le plan de l'investigation et du traitement que sur celui du suivi des lymphomes. Afin de dégager des recommandations pour la pratique clinique, basées notamment sur des accords ou des consensus d'experts, près d'une soixantaine d'experts oncologues québécois spécialisés dans l'investigation et le traitement du lymphome se sont réunis à Montréal le 25 octobre 2014. Ces experts ont été

choisis parmi les membres des diverses équipes interdisciplinaires régionales et suprarégionales de lutte contre le cancer. En préparation à cette rencontre, ils ont préalablement reçu les questions et les choix de réponses.

L'animation a été réalisée par les membres du comité organisateur. Au fil de la journée, toutes les questions ont été posées aux experts, et ceux-ci ont répondu en fonction des choix de réponses proposés. Les résultats et les discussions ont été enregistrés pour faciliter l'analyse et l'identification des approches faisant consensus, mais aussi afin d'examiner plus avant les propositions moins concordantes ou celles qui apparaissaient comme des options équivalentes valables.

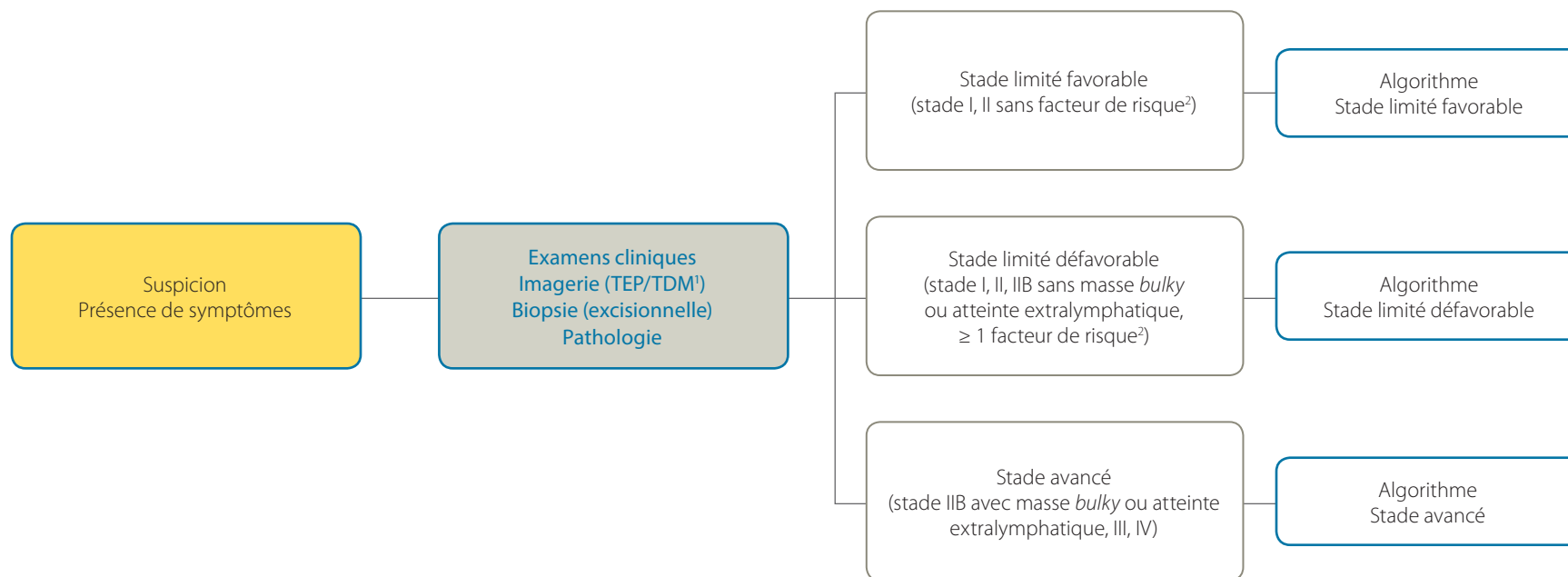
Une revue de la documentation scientifique relative à chacune des questions ciblées a ensuite été réalisée par les professionnels scientifiques de l'Unité d'évaluation en cancérologie de l'INESSS. Selon le thème abordé, la recherche a pu être limitée aux essais cliniques non *randomisés*, aux essais cliniques *randomisés*, aux méta-analyses ou aux lignes directrices et consensus internationaux. Les professionnels scientifiques ont ensuite rédigé ces algorithmes en rapportant à la fois le consensus obtenu et la littérature scientifique pertinente disponible sur le sujet. Un processus de validation a été appliqué par le CEPO et les membres du comité organisateur, puis les experts présents à la rencontre consensuelle ont effectué la révision externe. Finalement, le CEPO a révisé et adopté l'analyse et les recommandations.

1



ALGORITHMES

1.1

ALGORITHMES D'INVESTIGATION, DE TRAITEMENT ET DE SUIVI : LYMPHOME DE HODGKIN
ALGORITHME GÉNÉRAL

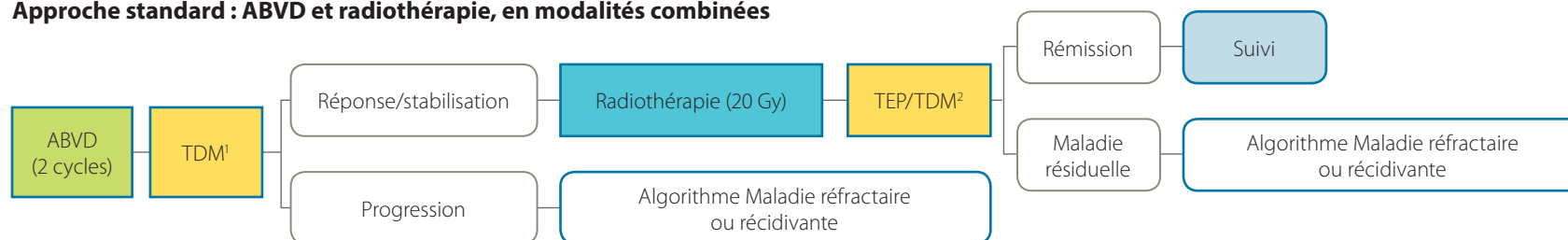
1. La TEP/TDM est la méthode d'imagerie à privilégier lors de l'évaluation pré-traitement. La TDM seule ne devrait être utilisée que lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser la TEP/TDM. L'utilisation de la TDM seule est appropriée avant de connaître le diagnostic.

2. **Facteurs de risque (GHSG)**

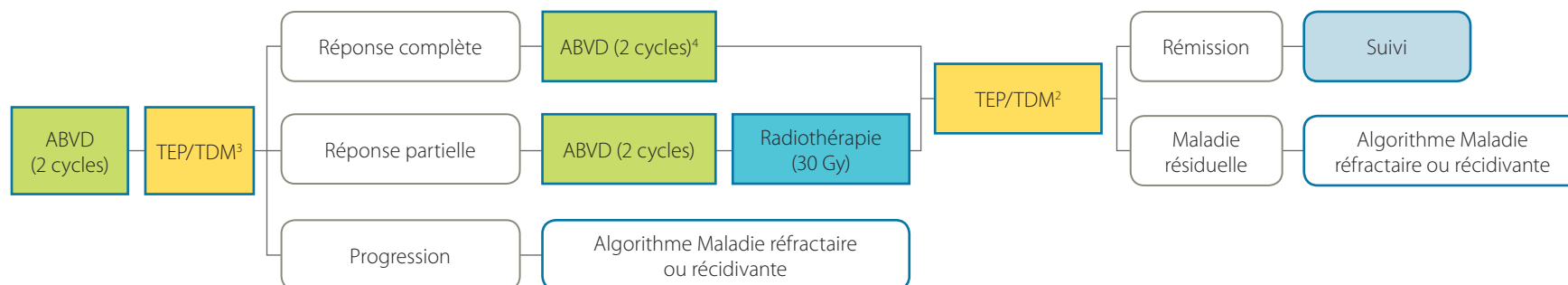
- VS ≥ 50 mm/h si A ou VS ≥ 30 mm/h si B
- ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes
- Masse bulky (ratio diamètres max. masse/thorax $\geq 0,33$)
- Atteinte extralymphatique

1.2 STADE LIMITÉ FAVORABLE (STADES I ET II SANS FACTEUR DE RISQUE)

Approche standard : ABVD et radiothérapie, en modalités combinées



Option : ABVD en modalité simple



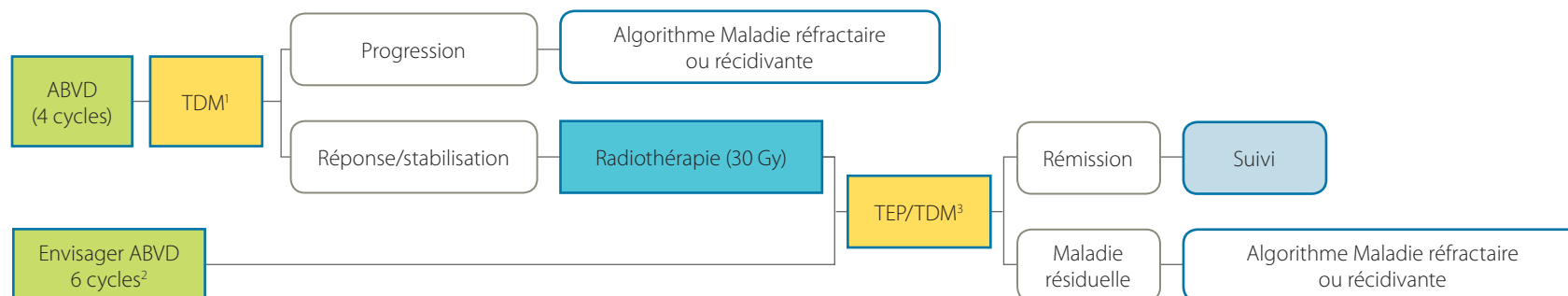
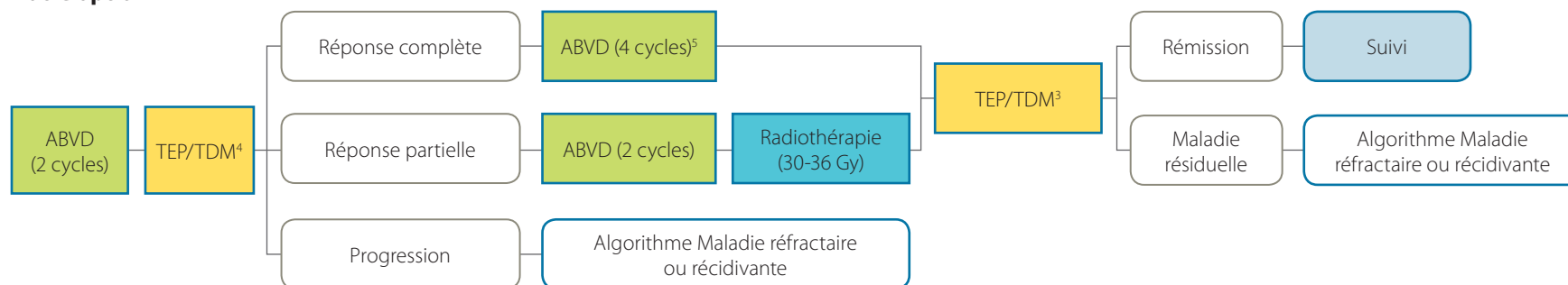
1. Puisqu'une radiothérapie est prévue, l'évaluation de la réponse peut être faite à partir de la TDM de planification.

2. Lorsque la TEP/TDM est utilisée pour l'évaluation de la réponse au traitement, une rémission correspond à un score de Deauville 1-3, et une maladie résiduelle correspond à un score de Deauville 4-5.

3. Lorsque la TEP/TDM intérimaire est utilisée pour évaluer la réponse après 2 cycles d'ABVD, une réponse complète correspond à un score de Deauville 1-2 et une maladie résiduelle correspond à un score de Deauville 3-5.

4. À considérer pour patients jeunes, femmes ou localisation à risque élevé de toxicité à la radiothérapie. Basé sur l'étude H10 de l'EORTC (Raemaekers et coll. 2014) [1]. Peut être envisagé, mais non-infériorité non démontrée par rapport à 3 cycles d'ABVD + INRT 30 Gy (détails).

1.3

**STADE LIMITÉ DÉFAVORABLE (STADES I ET II AVEC
≥ 1 FACTEUR DE RISQUE, MAIS SANS MASSE *BULKY* NI
ATTEINTE EXTRALYMPHATIQUE SI IIB)****Approche standard****Autre option**

1. Puisqu'une radiothérapie est prévue, l'évaluation de la réponse peut être faite à partir de la TDM de planification.

2. À considérer pour patients jeunes, femmes, si absence de masse *bulky*, localisation à risque élevé de toxicité à la radiothérapie ou si volume à irradier trop important (p. ex. ≥ 3 sites atteints).

3. Lorsque la TEP/TDM est utilisée pour l'évaluation de la réponse au traitement, une rémission correspond à un score de Deauville 1-3 et une maladie résiduelle correspond à un score de Deauville 4-5.

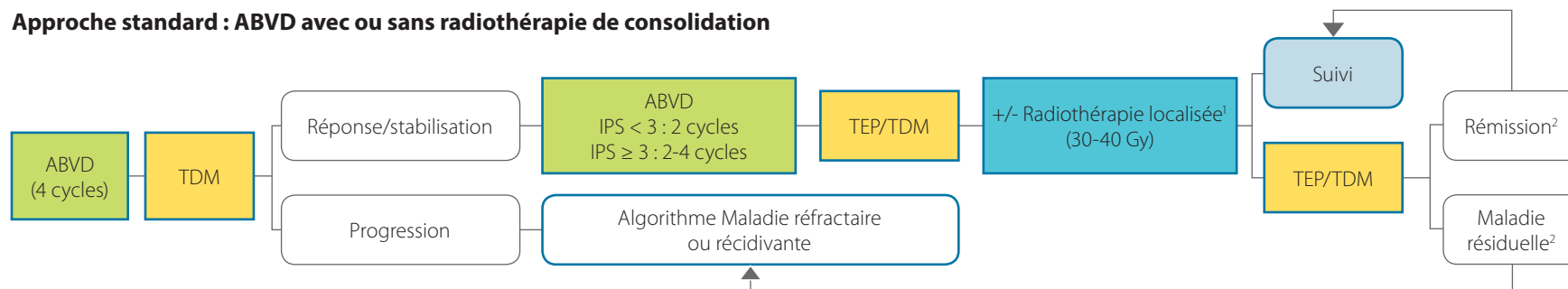
4. Lorsque la TEP/TDM intermédiaires est utilisée pour évaluer la réponse après 2 cycles d'ABVD, une réponse complète correspond à un score de Deauville 1-2 et une maladie résiduelle correspond à un score de Deauville 4-5.

5. Basé sur l'étude H10 de l'EORTC (Raemaekers et coll. 2014) [1]. Peut être envisagé, mais non-infériorité non démontrée par rapport à 4 cycles d'ABVD + INRT 30 Gy (détails).

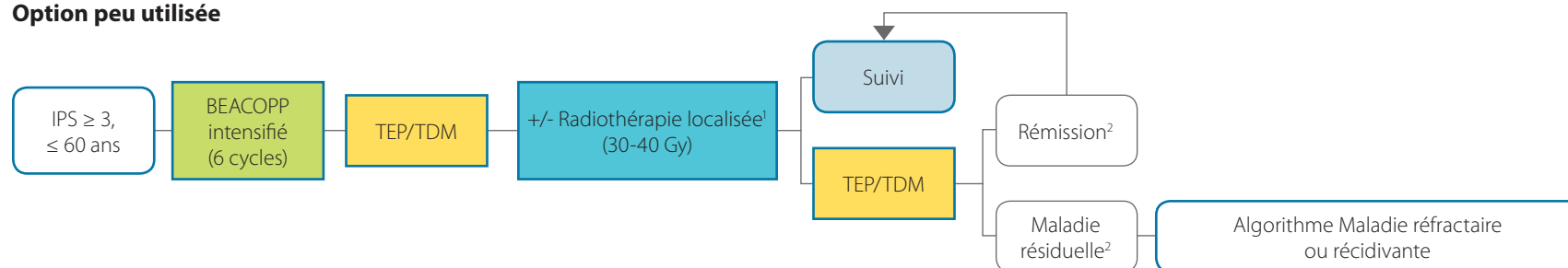
1.4

STADE AVANCÉ (STADES IIB AVEC MASSE *BULKY* OU ATTEINTE EXTRALYMPHATIQUE, III ET IV)

Approche standard : ABVD avec ou sans radiothérapie de consolidation



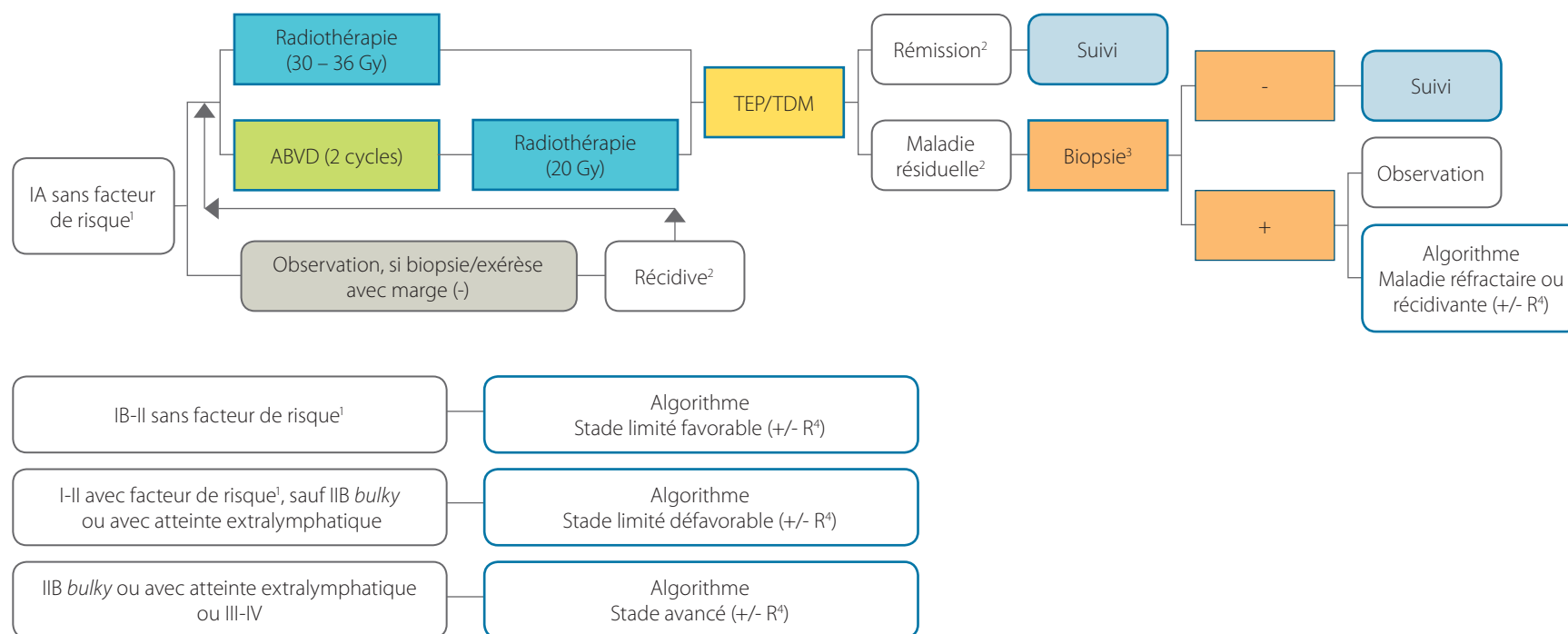
Option peu utilisée



1. Si réponse complète à la TEP/TDM (Deauville 1-3), considérer une radiothérapie médiastinale de 30 à 36 Gy si masse *bulky* initialement. Une radiothérapie de 30 à 40 Gy aux sites résiduels selon la TEP/TDM (Deauville 4-5) peut être envisagée dans certains cas, mais ces patients sont habituellement dirigés directement vers un traitement de sauvetage si l'ampleur de la réponse et le nombre d'atteintes résiduelles à la TEP/TDM laissent présager une maladie réfractaire ou à risque élevé de récidive.

2. Lorsque la TEP/TDM est utilisée pour l'évaluation de la réponse au traitement, une rémission correspond à un score de Deauville 1-3 et une maladie résiduelle correspond à un score de Deauville 4-5.

1.5 NODULAIRE À PRÉDOMINANCE LYMPHOCYTAIRE



1. Facteurs de risque (GHSG)

VS ≥ 50 mm/h si A ou VS ≥ 30 mm/h si B, ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes, masse *bulky* (ratio diamètres max. masse/thorax $\geq 0,33$), atteinte extralymphocytaire

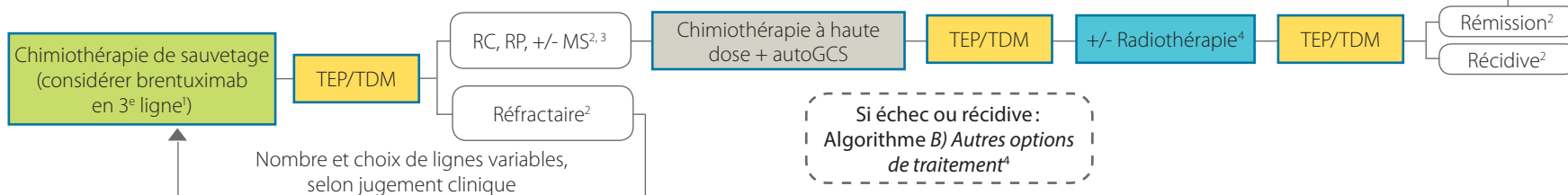
2. Lorsque la TEP/TDM est utilisée pour l'évaluation de la réponse au traitement, une rémission correspond à un score de Deauville 1-3 et une récidive ou une maladie résiduelle correspond à un score de Deauville 4-5.

3. La biopsie confirme la récidive du LHNPL; les transformations en lymphome non hodgkinien sont relativement fréquentes dans les cas de LHNPL.

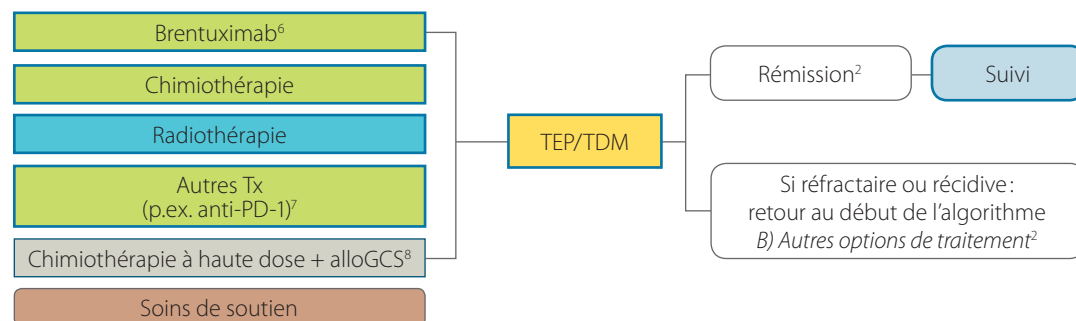
4. L'ajout du rituximab à la chimiothérapie pour le traitement du LHNPL ne repose sur aucune donnée probante.

1.6 MALADIE RÉFRACTAIRE OU RÉCIDIVANTE (PREUVE PAR BIOPSIE)

A) Traitement de sauvetage de 1^{ère} intention (patients candidats à l'autoGCS)



B) Autres options de traitement⁵



MS : maladie stable; RC : réponse complète; RP : réponse partielle.

1 Peut être considéré après ≥ 2 chimiothérapies de sauvetage chez les patients non candidats à l'autoGCS, mais la preuve est de faible niveau (détails).

2 Lorsque la TEP/TDM est utilisée pour l'évaluation de la réponse au traitement, une rémission correspond à un score de Deauville 1-3 et une maladie réfractaire, résiduelle ou récidivante correspond à un score de Deauville 4-5.

3 L'autoGCS peut être considérée pour certains patients chez qui la maladie est stable (donc Deauville > 3; rencontre de consensus).

4 Considérer la radiothérapie en présence d'une masse initialement bulky (> 5 cm) ou si présence d'une masse résiduelle avant l'autoGCS.

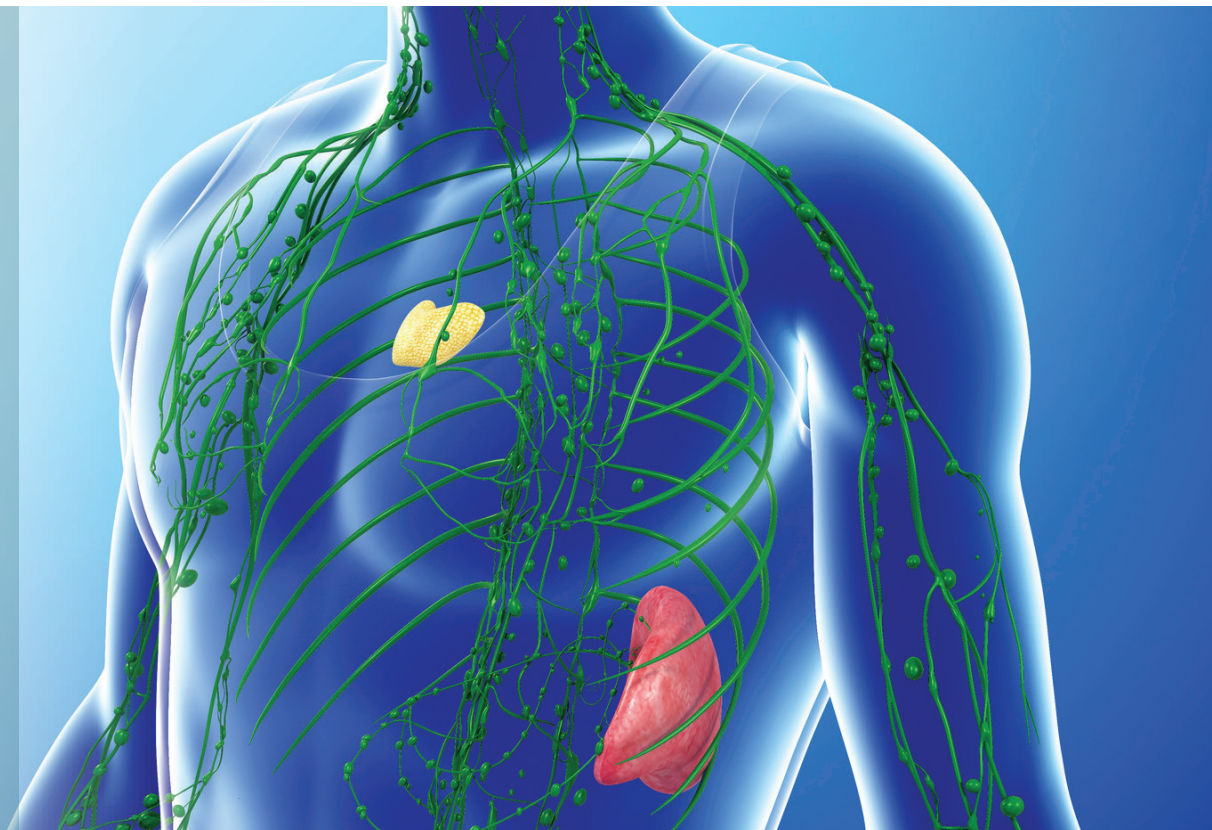
5 Choix en fonction des traitements reçus antérieurement, de la tolérance du patient et des contraintes de remboursement.

6 Option recommandée lors d'une récidive après une autoGCS de cellules souches hématopoïétiques. Peut être considéré après ≥ 2 chimiothérapies de sauvetage chez les patients non candidats à l'autoGCS, mais la preuve est de faible niveau (détails).

7 Preuve de faible niveau. Le nivolumab a été évalué chez des patients ayant préalablement reçu ≥ 2 thérapies systémiques et ayant subi un échec à une autoGCS et/ou au brentuximab. Le pembrolizumab a été évalué chez des patients qui avaient reçu ≥ 2 thérapies, subi une récidive à une autoGCS (patients non admissibles ou refusant l'autoGCS aussi acceptés) et qui avaient eu un échec au brentuximab (détails).

8 Approche expérimentale.

2



RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

(DÉTAILS)

- La biopsie excisionnelle est privilégiée lorsque l'on planifie une biopsie d'un ganglion périphérique (cervical, axillaire ou inguinal).
- La biopsie à l'aiguille sous guidage radiologique est généralement privilégiée lorsque l'on planifie une biopsie d'un ganglion profond (médiastinal, mésentérique, para-aortique).
- Le rôle de la biopsie à l'aiguille demeure controversé, et le diagnostic du lymphome ne devrait pas être basé sur le résultat négatif d'une biopsie à l'aiguille.
- La longueur minimale du prélèvement par biopsie ostéomédullaire pour un bilan d'extension est laissée au jugement du clinicien. Certaines lignes directrices recommandent une longueur minimale de 16 mm, idéalement de plus de 20 mm.
- La congélation d'une fraction de l'échantillon, bien que de moins en moins employée, pourrait être utile dans un contexte de banque de données. La prise d'empreinte pour faire une analyse par FISH demeure à la discrétion du pathologiste en fonction de l'échantillon reçu et du diagnostic posé. La congélation est nécessaire en présence de lymphomes agressifs.
- Les spécimens soumis pour l'évaluation de la présence d'un lymphome demandent une préparation appropriée qui comprend la soumission de l'échantillon à l'état frais et une fixation adéquate.
- La cytométrie de flux peut être employée lorsque la présence d'un lymphome est suspectée mais non confirmée. La cytométrie de flux ne devrait pas être employée en présence d'un cancer diagnostiqué.

2.2

INVESTIGATION ET STADIFICATION DU LH

(DÉTAILS)

- Aucun examen biologique spécifique ne permet de poser un diagnostic de LH; le diagnostic est basé sur l'examen histopathologique d'une biopsie.
- L'investigation et la stadification du LH sont basées sur l'anamnèse, l'examen physique, les tests biologiques et les résultats de l'imagerie.
 - L'anamnèse vise à mettre en évidence la présence de symptômes typiquement associés au LH, tels la fièvre, les sueurs nocturnes, la perte de poids, le prurit et les douleurs ganglionnaires déclenchées par l'alcool.
 - L'examen physique consiste en la palpation de toutes les aires ganglionnaires superficielles, du foie et de la rate.
 - Les tests biologiques à prescrire incluent: un hémogramme complet, la vitesse de sédimentation, le dosage de la lactate déshydrogénase et de l'albumine ainsi qu'une évaluation de la fonction rénale et hépatique. Les tests d'imagerie demandés sont généralement la TDM, la TEP/TDM avec ^{18}F -fluorodésoxyglucose (FDG)¹ et la radiographie thoracique lorsqu'une masse *bulky* médiastinale est soupçonnée.

1. Dans le présent document, l'utilisation du terme TEP fait toujours référence à la mesure de la captation du FDG, un marqueur du métabolisme du glucose. Au Québec, tous les appareils de TEP disponibles dans les centres sont couplés à une TDM (TEP/TDM). Aussi, lorsqu'il est question de formuler des recommandations à l'intention des cliniciens du Québec, l'appellation TEP/TDM est utilisée. Dans la partie sur les données probantes, l'appellation TEP est souvent utilisée au sens large, car les données probantes peuvent avoir été collectées avec la TEP seule ou avec la TEP/TDM; TEP peut donc signifier une utilisation de la TEP seule ou de la TEP/TDM, dépendamment des études à l'appui. Lorsque des études sont décrites, la technologie utilisée est précisément rapportée, qu'il s'agisse de la TEP pour TEP seule, de la TEP/TDM pour la combinaison des deux méthodes ou de la TEP/TDM lorsque les technologies de TEP seule et de TEP/TDM ont été utilisées dans la même étude.

- À l'investigation, les causes locales ou infectieuses doivent être éliminées avant de procéder à des recherches plus poussées.
- La stadification du LH est faite à l'aide du système d'Ann Arbor selon la version de Lugano. Certains éléments de la versions de Cotswolds sont encore utilisés (p. ex. l'évaluation de la masse *bulky* médiastinale par radiographie).
- Une masse *bulky* peut être définie comme suit : 1) une masse unique ≥ 10 cm; ou 2) un ratio masse/diamètre thoracique à T5-6 $\geq 1/3$ à la radiographie (spécifique à Cotswolds); ou 3) un diamètre de la masse $> 1/3$ du diamètre transthoracique à tout niveau des vertèbres thoraciques, déterminé à l'aide de la TDM (spécifique à Lugano). Le consensus de Lugano propose d'indiquer le plus grand diamètre, mesuré par TDM.
- La TEP/TDM devrait faire partie des tests employés de routine pour la stadification du LH. La TEP/TDM a une meilleure sensibilité que la TDM seule et elle offre une plus grande exactitude diagnostique pour la stadification. Pour les patients atteints d'une maladie de stade limité qui recevront une radiothérapie, la TEP/TDM devrait être effectuée en position de traitement.
- La recherche de l'envahissement de la moelle osseuse devrait être entreprise chez les patients atteints d'un LH de stade IB, IIB, III et IV. La TEP/TDM devrait être la méthode à privilégier pour en faire la recherche. Elle offre une meilleure sensibilité que la biopsie de la moelle osseuse et une spécificité approchant 100 %. Une captation diffuse obtenue à la

TEP est souvent le reflet de la présence d'un processus réactif et non de malignité.

- Afin d'ajuster le traitement en fonction du risque, les stades limités favorable et défavorable doivent être distingués. Au Québec, les facteurs de risque employés par les experts consultés pour faire cette distinction correspondent à ceux du GHSG (rencontre de consensus).
- Si une approche de traitement en fonction du risque est employée pour les patients dont la maladie est à un stade avancé, le score IPS est le système de classification pronostique de choix.
- Les procédures complémentaires prétraitement à envisager sont : le test de grossesse (patientes en âge de procréer), la sérologie pour le VIH, des tests de fonction respiratoire, des tests de fonction cardiaque, une consultation en clinique de fertilité et la vaccination annuelle contre la grippe saisonnière.
- Outre la vaccination contre la grippe saisonnière, l'administration d'autres vaccins doit être adaptée en fonction des besoins particuliers du patient, selon le traitement planifié (p. ex. vaccination contre pneumocoque, méningocoque et *haemophilus influenzae* si une splénectomie ou une irradiation de la rate est prévue) et les recommandations concernant la population générale.

LYMPHOME DE HODGKIN CLASSIQUE (LH) (DÉTAILS)**LH de stade limité (détails)**

- Les thérapies à modalités combinées sont recommandées pour le traitement des patients atteints d'un LH de stade limité. La combinaison de la chimiothérapie à la radiothérapie est plus efficace que la radiothérapie seule pour le contrôle tumoral d'un LH de stade limité.

LH de stade limité favorable (détails)

Voir aussi la section [Radiothérapie](#)

- Le traitement de première intention recommandé pour un LH de stade limité favorable selon les critères du GHSG est une chimiothérapie ABVD de 2 cycles, suivie d'une ISRT (radiothérapie de type *involved site*) de 20 Gy.
 - Les patients ne satisfaisant pas de manière stricte aux critères du GHSG pour la classification d'un risque pronostique favorable devraient être traités selon les modalités thérapeutiques préconisées pour un LH de stade limité défavorable ou avancé.
 - L'exclusion de la bléomycine du protocole de chimiothérapie n'est pas recommandée d'emblée.
 - La radiothérapie recommandée est administrée en fractionnement conventionnel (1,8 à 2,0 Gy) et elle débute de 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie.

- Une chimiothérapie comprenant 4 cycles d'ABVD, en modalité simple, pourrait être une option de traitement chez les patients atteints d'un LH de stade limité favorable montrant une réponse complète à la TEP/TDM après 2 cycles d'ABVD.
 - Dans certains cas, la radiothérapie pourrait être remplacée par 2 cycles supplémentaires d'ABVD (pour un total de 4 cycles). Ces cas doivent idéalement être présentés en comité de thérapie des tumeurs.
 - La décision d'omettre la radiothérapie dans le plan de traitement d'un LH de stade limité favorable doit faire l'objet d'une discussion entre le patient, l'hématologue et le radio-oncologue. Afin de faire un choix éclairé, le patient doit avoir reçu l'information nécessaire concernant les conséquences possibles de l'omission de la radiothérapie (risque de rechute accru et implications d'un traitement de rattrapage par rapport à la diminution du risque de cancers secondaires et d'autres complications tardives) et de la prolongation de la chimiothérapie (risque de toxicité accrue des agents chimiothérapeutiques).

LH de stade limité avec atteinte infradiaphragmatique (détails)

Voir aussi la section [Radiothérapie](#)

- La reconnaissance de la valeur pronostique indépendante d'une atteinte infradiaphragmatique ne fait pas consensus.
- Un LH de stade limité infradiaphragmatique peut être traité selon les mêmes modalités thérapeutiques que celles préconisées pour un LH de stade limité supradiaphragmatique du même groupe de risque pronostique.

• Le traitement standard actuel pour un LH de stade limité favorable selon les critères du GHSG (ABVD de 2 cycles, suivi d'une ISRT de 20 Gy) ou selon les critères d'autres organismes (NCCN, EORTC-LYSA et NCIC-ECOG : 4 cycles d'ABVD suivis d'une ISRT de 30 Gy) et la chimiothérapie ABVD de 4 à 6 cycles, sans radiothérapie, sont des options valables pour le traitement de première intention d'un LH de stade limité favorable infradiaphragmatique.

- La radiothérapie est administrée en fractionnement conventionnel (1,8 à 2,0 Gy) et elle débute de 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie.

- Dans certains cas, la radiothérapie pourrait être remplacée par 2 à 4 cycles supplémentaires d'ABVD (pour un total de 4 à 6 cycles). Ces cas doivent idéalement être présentés en comité de thérapie des tumeurs.

- La décision d'omettre la radiothérapie dans le plan de traitement d'un LH de stade limité favorable doit faire l'objet d'une discussion entre le patient, l'hématologue et le radio-oncologue. Afin de faire un choix éclairé, le patient doit avoir reçu l'information nécessaire concernant les conséquences possibles de l'omission de la radiothérapie (risque de rechute et implications d'un traitement de rattrapage par rapport à la diminution du risque de cancers secondaires et d'autres complications tardives) et de la prolongation de la chimiothérapie (risque de toxicité accrue des agents chimiothérapeutiques).

LH de stade limité défavorable (détails)

Voir aussi la section [Radiothérapie](#)

• Le traitement standard de première intention recommandé pour un LH de stade limité défavorable selon les critères du GHSG est une chimiothérapie comprenant 4 cycles d'ABVD suivis d'une ISRT de 30 Gy.

- L'exclusion de la bléomycine du protocole de chimiothérapie ABVD n'est pas recommandée d'emblée.

- La radiothérapie est administrée en fractionnement conventionnel (1,8 à 2,0 Gy) et elle débute de 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie.

• Chez certains patients atteints d'un LH de stade limité défavorable sans atteinte *bulky* ($RMT \geq 0,33$ au médiastin ou ≥ 10 cm ailleurs), une chimiothérapie comprenant 6 cycles d'ABVD, en modalité simple, est une option de traitement.

- Cette option peut être considérée en présence de l'un ou plusieurs des facteurs suivants : patients jeunes, de sexe féminin (exposition de la région mammaire à la radiothérapie), si le volume irradié est trop important (par exemple ≥ 3 sites atteints) ou lorsque les sites atteints sont localisés à proximité d'organes à risque élevé de toxicité découlant de la radiothérapie.

- L'admissibilité des patients de stade limité défavorable à un plan de traitement omettant la radiothérapie, sur la base d'une réponse métabolique complète selon la TEP/TDM après 2 cycles d'ABVD, est encore expérimentale et elle n'est généralement pas recommandée

en dehors d'un contexte de recherche clinique. Cependant, cette option est parfois envisagée, sachant toutefois que les études *randomisées* publiées à ce jour n'ont pas démontré sa non-infériorité par rapport aux traitements comparateurs à modalités combinées.

- L'omission de la radiothérapie dans le plan de traitement d'un LH de stade limité défavorable doit faire l'objet d'une discussion entre le patient, l'hématologue et le radio-oncologue. Afin de faire un choix éclairé, le patient doit avoir reçu l'information nécessaire concernant les conséquences possibles de l'omission de la radiothérapie (risque de rechute accru et implications d'un traitement de rattrapage par rapport à la diminution du risque de cancers secondaires et d'autres complications tardives) et de la prolongation de la chimiothérapie (risque de toxicité accrue des agents chimiothérapeutiques).

- Chez les patients atteints d'un LH de stade limité défavorable présentant une atteinte *bulky* (RMT $\geq 0,33$ au médiastin ou ≥ 10 cm ailleurs), le traitement standard à modalités combinées (4 cycles d'ABVD suivis d'une ISRT de 30 Gy) doit être privilégié, à moins d'indication contraire en raison d'un risque excessif de toxicité induite par la radiothérapie.

LH de stade IIB *bulky* ou extralymphatique (détails)

Voir aussi la section [Radiothérapie](#)

- À l'exemple des pratiques du GHSG, le LH de stade IIB présentant une atteinte *bulky* (RMT $\geq 0,33$ au médiastin ou ≥ 10 cm ailleurs) ou extralymphatique est considéré et pris en charge comme une

maladie de stade avancé. Le traitement de première intention suivant est préconisé :

- Une chimiothérapie comprenant 6 cycles d'ABVD est recommandée.
- Une radiothérapie de consolidation ciblant le site initial d'une atteinte *bulky* et les atteintes résiduelles décelées à la TEP/TDM peut être considérée. La dose préconisée varie selon le cas. Ces cas doivent idéalement être présentés en comité du diagnostic et du traitement du cancer.

LH de stade avancé (détails)

Voir aussi la section [Radiothérapie](#)

- Le traitement de première intention recommandé pour un LH de stade avancé selon les critères du GHSG est une chimiothérapie ABVD de 6 à 8 cycles, avec ou sans radiothérapie de consolidation, y compris chez les patients présentant un score IPS très élevé ou âgés de ≥ 70 ans.
 - L'administration de 6 cycles plutôt que de 8 cycles d'ABVD est généralement préconisée. Les caractéristiques initiales du LH (p. ex. : présence d'une atteinte *bulky*, nombre et type des atteintes extralymphatiques) et l'ampleur de la réponse après 4 cycles d'ABVD peuvent être pris en considération afin de déterminer la durée optimale de la chimiothérapie administrée à un patient donné.
- Chez les patients adultes âgés de ≤ 60 ans, une chimiothérapie BEACOPP intensifié de 6 cycles, avec ou sans radiothérapie de consolidation, est une option de traitement, tous scores IPS confondus.

2.3

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION

- Bien que rarement employé au Québec, le BEACOPP intensifié est parfois considéré lorsque les patients présentent un score IPS très élevé.

- En raison de sa toxicité importante, le BEACOPP intensifié requiert davantage de soins de soutien que l'ABVD, dont l'administration systématique de G-CSF, et une surveillance plus étroite des paramètres hématologiques.

- L'emploi du BEACOPP intensifié dans le plan de traitement d'un LH de stade avancé doit faire l'objet d'une discussion entre le patient et l'hématologue. Afin de faire un choix éclairé, le patient doit avoir reçu l'information nécessaire concernant les conséquences possibles de cette chimiothérapie par rapport à l'ABVD (toxicité hématologique sévère et infertilité par rapport au risque de rechute accru et aux implications d'un traitement de rattrapage).

• En consolidation du traitement du LH de stade avancé, une radiothérapie localisée est considérée dans les situations suivantes :

- Chez les patients obtenant une réponse complète à la chimiothérapie ABVD, mais qui présentaient une atteinte *bulky* (RMT $\geq 0,33$ au médiastin ou > 10 cm ailleurs) au moment du diagnostic, une radiothérapie localisée de 30 à 36 Gy ciblant le site initial de l'atteinte peut être envisagée. Ces cas doivent idéalement être présentés en comité du diagnostic et du traitement du cancer.

- Chez les patients obtenant une réponse partielle à la chimiothérapie ABVD, une radiothérapie localisée de 30 à 45 Gy ciblant les atteintes

résiduelles décelées à la TEP/TDM peut être envisagée. La dose préconisée varie selon le cas. Certains cas doivent être présentés en comité du diagnostic et du traitement du cancer.

- Chez les patients obtenant une réponse partielle à la chimiothérapie BEACOPP intensifié, une radiothérapie localisée de 30 Gy ciblant les atteintes résiduelles décelées à la TEP/TDM est recommandée.

• Chez les patients âgés de ≥ 60 ans admissibles à une chimiothérapie d'association, l'ABVD est la chimiothérapie à privilégier.

• Chez les patients aînés frêles ou âgés de ≥ 70 ans, l'approche thérapeutique optimale ne fait pas consensus.

- Dans leur pratique, les experts du Québec privilégient l'ABVD pour le traitement du LH de stade avancé chez les patients âgés de ≥ 70 ans (rencontre de consensus).

LH NODULAIRE À PRÉDOMINANCE LYMPHOCYTAIRE (LHNPL) **(DÉTAILS)**

LHNPL de stade limité (détails)

Voir aussi la section [Radiothérapie](#)

• Le LHNPL de stade limité favorable ou défavorable selon les critères du GHSG est généralement traité de la même manière qu'un LH classique de classification pronostique équivalente, sauf dans le cas du LHNPL de stade IA favorable.

• Les options de traitement du LHNPL de stade IA favorable sont les suivantes :

- La radiothérapie seule, à une dose de 30 à 36 Gy, est généralement préconisée, à moins d'indication contraire en raison d'un risque excessif de toxicité induite par la radiothérapie. Lorsque la radiothérapie est administrée seule, le volume clinique cible (CTV) devrait inclure les aires ganglionnaires habituellement comprises lorsqu'on emploie la technique IFRT (*involved field*).
- Le traitement standard actuel pour le LH classique de stade limité favorable selon les critères du GHSG (ABVD de 2 cycles, suivi d'une radiothérapie [ISRT] de 20 Gy) est également une option.
- L'observation vigilante peut être envisagée afin de retarder le recours à la radiothérapie ou à une chimiothérapie cytotoxique chez certains patients de stade IA rigoureusement sélectionnés et présentant une atteinte d'un seul ganglion complètement excisé.

LHNPL de stade avancé (détails)

Voir aussi la section [Radiothérapie](#)

- La chimiothérapie ABVD, en association ou non avec le rituximab, est le traitement de première intention recommandé pour les patients atteints d'un LHNPL de stade avancé. L'ajout du rituximab pour le traitement de ces patients spécifiquement ne repose sur aucune donnée probante.

(DÉTAILS)

- La radiothérapie pour le traitement du LH est généralement utilisée dans les situations et selon les doses suivantes :
 - Traitement de première intention du LH de stade limité favorable, en modalités combinées, avec une dose de 20 Gy;
 - Traitement de première intention du LH de stade limité défavorable, en modalités combinées, avec une dose de 30 Gy;
 - Pour les LH de stade avancé traités avec ABVD, à considérer en présence d'une masse résiduelle postchimiothérapie (réponse partielle selon la TEP/TDM) ou d'une masse *bulky* ($RMT \geq 0,33$ au médiastin ou > 10 cm ailleurs) en réponse complète postchimiothérapie; ces cas doivent idéalement être présentés en comité de diagnostic et de traitement du cancer. Les doses recommandées sont de 30 à 36 Gy pour l'irradiation d'une atteinte *bulky* et de 30 à 45 Gy pour les cas de réponse partielle, à déterminer selon le contexte.
 - Pour les LH de stade avancé traités avec BEACOPP, en présence d'atteintes résiduelles positives décelées à la TEP/TDM, avec une dose de 30 Gy;
 - Traitement de première intention du LH de type nodulaire à prédominance lymphocytaire, en monothérapie, avec une dose de 30 à 36 Gy;
 - Après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AGCS), en consolidation sur les sites initialement *bulky* (> 5 cm dans cette situation précise), ou aux sites de maladie résiduelle à la TEP/TDM (si limité à 1-2 sites), avec une dose de 30 Gy;
 - En traitement de rattrapage à la suite d'une récurrence post-AGCS, avec une dose de 36 à 40 Gy;
- Traitement palliatif du LH selon des modalités variables à déterminer au cas par cas.
- La radiothérapie pour le traitement du LH est habituellement administrée en fractionnement conventionnel (1,8 à 2 Gy/fraction, à 5 séances quotidiennes par semaine).
- En modalités combinées avec la chimiothérapie pour le traitement de première intention du LH de stade limité, le type de champ de traitement employé est l'ISRT.
 - Les sites initiaux, tels que délimités sur les images avant la chimiothérapie (TDM + TEP idéalement), doivent être inclus dans le volume cible clinique (CTV). L'acquisition d'images de TDM et de TEP avant la chimiothérapie, idéalement en position de traitement, permet de bien délimiter les zones atteintes. Une marge additionnelle est ajoutée au CTV pour l'obtention du volume cible planifié (PTV); cette marge varie en fonction du positionnement, de la technique employée et de l'estimation du mouvement de la cible.
- En monothérapie, la radiothérapie devrait cibler un champ plus large que le seul site atteint.
- L'emploi de certaines technologies est encouragé lorsqu'elles peuvent améliorer le ciblage de la tumeur et favoriser l'épargne de tissus sains à risque, notamment l'utilisation d'un agent de contraste IV à la TDM, la fusion de l'image de planification avec la TEP/TDM préchimiothérapie, l'imagerie de planification 4-D, la planification et le traitement en inspiration soutenue, l'IMRT et la radiothérapie guidée par imagerie (IGRT).

(DÉTAILS)**TOXICITÉ PULMONAIRE LIÉE AU TRAITEMENT (DÉTAILS)**

- L'ajustement du traitement ne devrait être envisagé qu'en présence de symptômes respiratoires cliniques significatifs et non en fonction d'une baisse de la DLCO seule sans symptômes.
- Dans le cas d'une toxicité pulmonaire liée à l'utilisation de la bléomycine, l'arrêt de l'administration de la bléomycine n'a pas d'effet négatif significatif sur l'efficacité du traitement. Toutefois, l'exclusion préventive de la bléomycine du protocole de chimiothérapie au début du traitement ou pendant les traitements en l'absence de symptômes cliniques n'est pas recommandée.
- La radiothérapie ne devrait pas être omise chez les patients qui ont un antécédent de toxicité pulmonaire à la bléomycine.

UTILISATION PROPHYLACTIQUE DU G-CSF LORS D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE ABVD (DÉTAILS)

- L'utilisation prophylactique primaire ou secondaire du G-CSF pour la prévention des neutropénies fébriles n'est pas recommandée de routine pour le traitement des patients atteints d'un LH traités avec une chimiothérapie ABVD.
- Chez les patients neutropéniques recevant une chimiothérapie ABVD, l'utilisation du G-CSF devrait être considérée selon le risque de neutropénie fébrile, qui est évalué notamment en fonction des facteurs

de risque suivants : âge avancé, comorbidités, cytopénie concomitante, mauvais statut de performance, envahissement médullaire et neutropénie très sévère. Le seuil à partir duquel le compte de neutrophiles est considéré comme suffisamment sévère pour prescrire le G-CSF n'est pas clairement établi et il ne fait pas consensus.

- En l'absence de facteurs de risque liés au patient ou de symptômes laissant suspecter une infection ou une complication, l'administration d'une chimiothérapie ABVD aux intervalles et aux doses prévus et sans prophylaxie avec le G-CSF devrait être préconisée, même en présence d'une neutropénie. Si le recours au G-CSF est jugé nécessaire, la durée d'usage devrait être restreinte, autant que possible.
- Le G-CSF doit être utilisé d'emblée lorsqu'un protocole BEACOPP intensifié ou BEACOPP-14 est administré.

2.6

ÉVALUATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

(DÉTAILS)

- La méthode standard pour l'évaluation de la réponse en fin de traitement est la TEP/TDM.
- L'intervalle requis entre le dernier traitement et la TEP/TDM pour l'évaluation de la réponse devrait être d'au moins 3 semaines, mais idéalement de 6 à 8 semaines après une chimiothérapie et de 8 à 12 semaines après une radiothérapie. Lorsque ces délais ne sont pas compatibles avec l'administration optimale du traitement qui suit, la thérapie doit avoir préséance et l'intervalle doit être modifié. L'interprétation du résultat doit tenir compte de cet élément.
- L'évaluation de la réponse en cours de traitement faite dans l'objectif de guider la décision concernant le recours à une intensification du traitement devrait être faite par TDM.
- La TEP/TDM intermédiaire après 2 à 4 cycles de chimiothérapie semble avoir une valeur pronostique de contrôle de la maladie. La TEP/TDM postchimiothérapie/préradiothérapie semble aussi avoir une valeur pronostique de contrôle de la maladie, mais peu de données concernant cet aspect sont toutefois disponibles. La TEP/TDM, si elle est utilisée à des fins pronostiques uniquement, ne constitue pas une utilisation judicieuse des ressources pour la plupart des patients.
- La modification du plan de traitement sur la base des résultats de la TEP/TDM intermédiaire est encore à un stade expérimental et elle ne devrait généralement pas être faite en dehors d'essais cliniques, à moins qu'ils n'apportent une preuve claire de la progression de la maladie. Une modification du traitement est parfois considérée chez les patients de

stade limité, sachant toutefois que les études *randomisées* publiées à ce jour n'ont pas démontré la non-infériorité des protocoles alternatifs (désescalade) aux traitements standards comparateurs étudiés dans ce contexte.

- Pour l'évaluation de la réponse du lymphome de Hodgkin, le score de Deauville peut être employé pour rapporter l'intensité du métabolisme à la TEP de façon plus standardisée. Par contre, il ne doit pas remplacer l'avis du nucléiste quant à la présence de tissu résiduel malin. Le score de Deauville est toutefois essentiel lorsque la conduite clinique est basée sur une étude ayant employé cette échelle.
- Lorsque l'évaluation de la réponse post-traitement met en évidence la présence d'un tissu métaboliquement actif, une biopsie devrait être faite pour confirmer la malignité si une thérapie de sauvetage avec chimiothérapie à haute dose est envisagée.

(DÉTAILS)

Voir aussi la section [Suivi des patients pendant le traitement](#)

- Le suivi du patient en rémission d'un LH comporte trois principaux objectifs : 1) veiller à la qualité de vie du patient; 2) déceler une éventuelle récurrence de la maladie; et 3) prévenir et déceler précocement les possibles complications à long terme.
- La fréquence optimale du suivi clinique n'est pas connue. De façon générale, un suivi clinique devrait être fait aux 3 mois pendant la période initiale allant de 6 mois à 2 ans, aux 6 mois pour le temps restant jusqu'à 5 ans, puis annuellement par la suite.
- Après la mise en évidence d'une rémission à la TEP/TDM, un suivi radiologique systématique n'est pas recommandé.
- En présence de symptômes ou de signes laissant soupçonner une récurrence, une investigation radiologique doit être entreprise.
- La TEP/TDM ne devrait généralement pas être utilisée chez les patients atteints d'un LH ayant obtenu une rémission lorsqu'un suivi radiologique est requis. De nombreux cas de faux positifs ont été rapportés.
- En ce qui a trait aux complications à long terme, le suivi des patients en rémission doit être adapté en fonction du traitement reçu et des sites traités.
- Le dépistage du cancer du sein, à l'aide à la fois de la mammographie et de l'IRM, est recommandé chez les patientes traitées par radiothérapie thoracique ou axillaire à partir d'un intervalle de 8 ans après le traitement ou de l'âge de 40 ans (la première des deux situations à survenir). Seule

l'emploi des deux méthodes à la fois permet d'obtenir la sensibilité souhaitée. Bien que la stratégie d'alternance de la mammographie et de l'IRM ne soit pas optimale au regard des données probantes, elle est tout de même préférable à l'emploi d'une seule des deux méthodes.

- Le dépistage des maladies cardiovasculaires est recommandé à partir de 10 ans après le traitement, par test à l'effort et échocardiographie.
- Les patients devraient être sensibilisés au risque de maladies cardiovasculaires lié aux traitements reçus et aux comportements à adopter pour diminuer ce risque (p. ex. arrêt du tabagisme, exercice, alimentation saine).

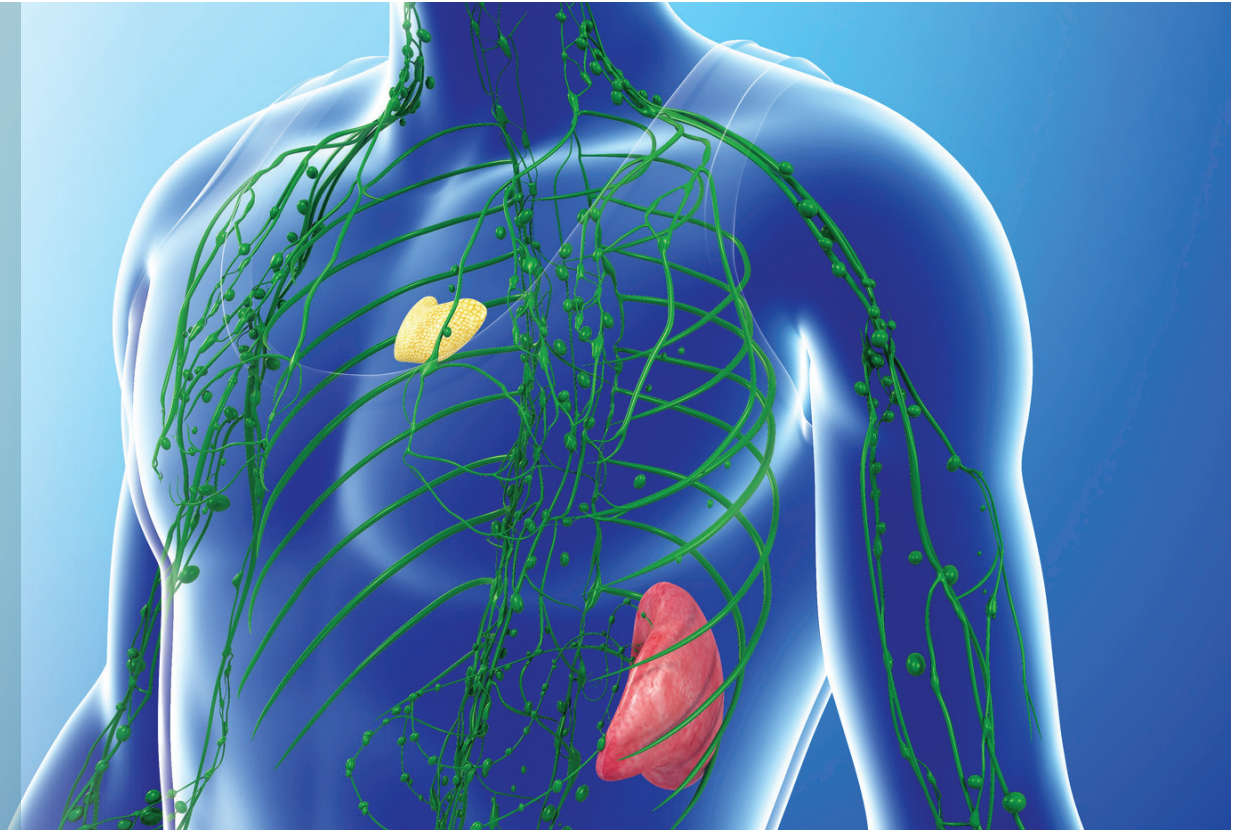
(DÉTAILS)

Voir aussi la section [Radiothérapie](#)

- La chimiothérapie à haute dose (CTHD) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AGCS) est le traitement de choix pour les patients admissibles atteints d'un LH réfractaire ou récidivant. La CTHD/AGCS est précédée d'une chimiothérapie de sauvetage afin d'obtenir une cytoréduction.
- Les données disponibles ne permettent pas de déterminer quel protocole de chimiothérapie de sauvetage est le plus efficace. Les principaux protocoles utilisés au Québec sont le GDP et, dans une moindre mesure, l'ESHAP et l'ICE (rencontre de consensus).
- Il est souhaitable d'obtenir une réponse objective à l'aide d'une ou de quelques chimiothérapies de sauvetage, selon la tolérance du patient, avant de procéder à la CTHD/AGCS. Toutefois, la CTHD/AGCS n'est pas contre-indiquée en l'absence d'une réponse objective, car elle est bénéfique pour une proportion non négligeable de patients ([détails](#)).
- La radiothérapie peut être considérée comme traitement de sauvetage en consolidation après l'AGCS sur une masse initialement *bulky* (> 5 cm dans cette situation précise) ou dans le cas d'un échec à l'AGCS (maladie résiduelle ou récidive). Elle peut aussi être considérée comme seul traitement lorsque la récidive au traitement de première intention est localisée. Pour des raisons d'innocuité, les antécédents de radiothérapie et la localisation de la cible à irradier sont des facteurs à considérer dans la prise de décision.

- Le brentuximab védotine est le traitement recommandé lors d'une rechute à la suite d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Chez les patients non admissibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le brentuximab védotine est une option de traitement dans le cas d'une maladie récidivante ou réfractaire après ≥ 2 schémas de chimiothérapie.
- Chez les patients atteints d'un LH nodulaire à prédominance lymphocytaire réfractaire ou récidivant, l'approche de traitement est la même que celle préconisée pour le LH classique, sauf que le rituximab est souvent ajouté aux protocoles de chimiothérapie de sauvetage (rencontre de consensus). L'ajout du rituximab pour le traitement de ces patients spécifiquement ne repose sur aucune donnée probante.

3



DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Biopsie à l'aiguille ou excisionnelle?](#)

[Biopsie ostéomédullaire](#)

[Préparation des échantillons prélevés](#)

[Cytométrie de flux](#)

Une biopsie est requise pour établir le diagnostic et la classification des lymphomes. Elle doit être faite rapidement si un lymphome agressif est suspecté. La biopsie utilisée dépend de la situation clinique, des caractéristiques du patient (âge, sexe) et de la localisation des ganglions touchés. Une biopsie devra être pratiquée si l'une des caractéristiques suivantes est présente :

- Augmentation significative de la taille d'un ganglion (plus de 2,25 cm²);
- Persistance de l'adénopathie sur une période de plus de 4 à 6 semaines;
- Augmentation progressive de la taille du ganglion.

Le diagnostic de lymphome requiert des spécimens intacts pour réaliser une analyse histopathologique et une classification en fonction du phénotype. La biopsie d'un ganglion lymphatique est une façon de diagnostiquer un lymphome et de déterminer quel en est le sous-type. Les ganglions lymphatiques périphériques anormaux sont généralement préférés à d'autres ganglions lymphatiques pour la biopsie, car ils sont facilement accessibles et ont un rendement diagnostique élevé. Lorsqu'on choisit les ganglions profonds pour faire la biopsie, une biopsie à l'aiguille dirigée par TDM ou par laparoscopie peut être employée pour obtenir le matériel nécessaire [2-5]. Selon les experts du

Québec, la biopsie excisionnelle doit être privilégiée lorsqu'on planifie une biopsie des ganglions périphériques (ganglion cervical, axillaire ou inguinal).

BIOPSIE À L'AIGUILLE OU EXCISIONNELLE?

La biopsie à l'aiguille n'est pas la méthode privilégiée pour diagnostiquer un lymphome. La biopsie à l'aiguille (*core needle biopsy* et *fine-needle biopsy*) a été étudiée pour poser un diagnostic de lymphome. Ce type de biopsie permet d'obtenir du matériel pour l'analyse à l'aide d'une technique moins invasive que la biopsie excisionnelle. La possibilité d'employer la biopsie à l'aiguille au lieu de la biopsie excisionnelle a été facilitée par l'emploi concomitant de la cytométrie de flux, de l'analyse du caryotype et de l'analyse moléculaire comme techniques de diagnostic complémentaires [6]. Les experts du Québec soulignent toutefois que ces techniques d'appoint ne sont pas toujours disponibles dans les divers établissements.

Frederiksen et coll. ont fait une revue systématique pour évaluer l'efficacité de la biopsie à l'aiguille fine ou au trocart combinée à l'emploi concomitant d'une autre méthode d'analyse pour l'établissement d'un diagnostic suffisant pour justifier la prise en charge des patients atteints d'un lymphome [6]. Les auteurs ont retenu un total de 42 articles (n = 5 707 spécimens provenant de 5 572 patients) publiés entre 1989 et 2012. La biopsie à l'aiguille fine ou au trocart a été combinée à une ou plusieurs autres méthodes d'analyse (immunohistochimie, immunocytochimie, cytométrie de flux, hybridation *in situ*, cytogénétique ou un diagnostic moléculaire). Sept études étaient prospectives et les autres étaient rétrospectives. Au total, 52% des spécimens ont permis de faire un diagnostic de lymphome

et 14 % ont été considérés comme inadéquats ou non concluants. À la suite de l'analyse des biopsies, le résultat a été classifié selon qu'il était suffisant pour diriger le patient vers un traitement optimal ou non. Une moyenne de 74 % des résultats par étude a suffi pour poser un diagnostic adéquat. Les résultats non concluants ont été en partie inadéquats (56 %) ou insuffisants pour faire la classification du lymphome (44 %). De 25 à 35 % des biopsies à l'aiguille ont requis une biopsie excisionnelle pour classer le lymphome. Malgré les avantages de la biopsie à l'aiguille, les auteurs encouragent fortement la version biopsie excisionnelle.

Choosing Wisely Canada² **ne recommande pas de faire une biopsie à l'aiguille** (*fine-needle aspirate*) pour l'évaluation d'un lymphome suspecté [7]. Selon les auteurs, la biopsie à l'aiguille est associée à une faible sensibilité et elle peut entraîner un retard dans le diagnostic. Bien que la biopsie chirurgicale soit considérée comme un standard pour le diagnostic du lymphome, elle peut être associée à des complications et nécessiter le recours à une anesthésie générale en fonction de l'emplacement du ganglion lymphatique. Au minimum, une biopsie guidée par imagerie devrait être obtenue pour améliorer la précision et la rapidité du diagnostic de lymphome.

Selon le NCCN, bien qu'une biopsie à l'aiguille soit adéquate en cas de suspicion d'un lymphome de Hodgkin, la biopsie excisionnelle est recommandée. Le rôle de la biopsie à l'aiguille demeure controversé et le

2 Choosing Wisely Canada (**Choisir avec soin**) est une initiative pour aider les médecins et les patients à discuter des tests, des traitements et procédures inutiles dans la pratique clinique, et aider les médecins et les patients à faire des choix réfléchis pour assurer la qualité des soins prodigués. *Choosing Wisely* met en garde que les recommandations formulées ne devraient pas être utilisées comme critères de couverture de soins ou d'exclusion, reconnaissant que la situation de chaque patient est unique.

diagnostic du lymphome ne devrait pas être basé sur le résultat négatif d'une biopsie à l'aiguille [8].

BIOPSIE OSTÉOMÉDULLAIRE

L'examen de la moelle osseuse permet d'établir ou de confirmer un diagnostic primaire de lymphome ou de déterminer l'étendue de la diffusion de la maladie à des fins de stadification [9]. La valeur d'une biopsie ostéomédullaire pour le diagnostic et la stadification du lymphome est bien établie [11-13]. Peu d'études ont comparé la ponction de la moelle osseuse à une biopsie relativement à la précision diagnostique [14-17]. D'autres méthodes peuvent être employées pour confirmer une atteinte de la moelle osseuse.

Goyal et coll. ont fait une étude prospective pour comparer l'efficacité de la ponction de la moelle osseuse à celle d'une biopsie ostéomédullaire pour établir un diagnostic [10]. Une analyse de la longueur du prélèvement par biopsie ostéomédullaire nécessaire au diagnostic a aussi été faite. Un total de 514 patients ont été recrutés et ont eu une ponction de la moelle osseuse et une biopsie ostéomédullaire. Soixante-cinq biopsies (12,6 %) ont été inadéquates et ont été exclues. Les patients étaient atteints d'un lymphome de Hodgkin, d'un lymphome non hodgkinien, d'un néoplasme myéloprolifératif chronique, d'une leucémie aiguë, de métastases, d'un myélome multiple et d'une pancytopenie/bicytopenie.

Parmi ces patients, 40,1 % étaient atteints d'un lymphome (non hodgkinien : 73,9 %, 133/180 et Hodgkin : 26,1 %, 47/180); la biopsie pratiquée chez 67 des 133 patients (50,4 %) atteints d'un lymphome non hodgkinien a montré une

infiltration de la moelle osseuse tandis que la ponction de la moelle osseuse a révélé une infiltration chez 46 de ces patients. L'analyse de la ponction de la moelle osseuse a été négative chez quinze patients et inadéquate chez six patients. Les échantillons de 66 patients ont été négatifs pour les deux tests. Une atteinte de la moelle osseuse a été observée chez 20 patients parmi les 47 (43 %) atteints d'un lymphome de Hodgkin (ponction positive : 1 patient contre biopsie positive : 20 patients). L'analyse de la ponction de la moelle osseuse et de la biopsie a été négative chez 27 patients. Un taux de concordance de 67,6 % a été calculé pour les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien et de 5 % chez les patients atteints du lymphome de Hodgkin.

Un total de 184 biopsies ont été adéquates pour la stadification du lymphome. Parmi ces biopsies, 49,4 % ont montré une infiltration de la moelle osseuse après examen de trois sections à différents niveaux. La longueur moyenne des tissus prélevés par biopsie a été de 14 mm (entre 1 et 32 mm). Le taux de positivité a significativement augmenté avec la longueur du prélèvement (≤ 16 mm : 40,3 % et ≥ 17 mm : 66,1 %, $p = 0,0011$). Aucune amélioration supplémentaire n'a été observée au-delà de 20 mm (68,9 %).

Le noyau de la biopsie doit être pris de préférence à partir de la crête iliaque postérieure et la section prélevée doit avoir un minimum de 1,6 cm (idéalement ≥ 2 cm) de longueur avec des sections multiples prises à différents niveaux [18-21]. Le Royal College of Pathologists de la British Society for Haematology recommande d'obtenir des sections par biopsie

ostéomédullaire d'une longueur $> 1,6$ cm et que plusieurs sections soient analysées [22]. Le NCCN recommande aussi que les prélèvements par biopsie ostéomédullaire soient ≥ 16 mm [8]. Le National Cancer Institute recommande une longueur ≥ 20 mm pour la stadification du lymphome non hodgkinien [23].

Les experts québécois consultés (rencontre de consensus) recommandent que la longueur minimale d'un prélèvement par biopsie ostéomédullaire pour faire un bilan d'extension soit laissée au jugement du clinicien. L'analyse devrait être faite sur une section d'une longueur supérieure à 10 mm, selon l'indication clinique suspectée.

PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS PRÉLEVÉS

Les spécimens soumis pour évaluation de la présence d'un lymphome demandent une préparation adéquate afin d'optimiser le diagnostic. **Le tissu doit être en quantité suffisante et de bonne qualité pour permettre des études moléculaires ou d'autres analyses éventuelles, souvent nécessaires pour compléter le diagnostic.** Le rapport synoptique préparé par le College of American Pathologists (CAP) et le Royal College of Pathologists propose des lignes directrices pour le traitement des spécimens lorsqu'un lymphome est suspecté.

Le tableau suivant résume ces différentes spécifications [24-26].

Recommandations pour la préparation de spécimens lorsqu'un diagnostic de lymphome est soupçonné

- Tissus soumis à l'état frais.
- Les ganglions lymphatiques ne doivent pas être fixés sans être coupés (intervalle de 2 mm, perpendiculaire le long de l'axe du ganglion).
- La taille, la couleur et la consistance du tissu doivent être notées.
- La présence de nodules visibles, d'hémorragie et de nécrose après sectionnement (intervalle de 2 mm) doit être notée.
- Les empreintes, faites à partir de la surface fraîchement coupée, sont fixées à l'alcool ou à l'air chaud.
- Des empreintes séchées à l'air et non marquées peuvent être utilisées pour faire un FISH ou d'autres analyses jugées nécessaires.
- Une portion fraîche doit être soumise dans un milieu stérile approprié pour l'analyse cytogénétique ou la culture de microorganismes.
- Une portion fraîche doit être soumise dans un milieu de transport approprié (milieu de culture RPMI) pour une analyse par cytofluorométrie de flux.
- Fixation :
 - a) Noter le temps estimé entre l'excision et la fixation;
 - b) La formaline de zinc ou le B5 produisent une meilleure définition cytologique, mais ils ne permettent pas l'extraction de l'ADN ni certains marquages (par exemple CD30);
 - c) Utilisation de formaline lorsque la quantité de tissu est limitée;
 - d) Une surfixation (au-delà de 24 h dans la formaline, de 4 h dans la formaline de zinc ou le B5) est à éviter.
- Un *snap-freezing* (glace sèche/isopentane) est recommandé pour l'extraction de l'ADN et de l'ARN.

FISH: Fluorescence *in situ* hybridization; h : heure; RPMI : Roswell Park Memorial Institute medium. Adapté de [24-26]

La meilleure façon d'obtenir des résultats optimaux est de faire en sorte que les ganglions lymphatiques soient immédiatement soumis à l'état frais au laboratoire [24-26]. Cela permet la collecte d'échantillons de tissus frais pour une analyse immédiate, mais aussi une fixation optimale et la préparation des empreintes pour l'analyse cytologique. Lorsque ces techniques sont souhaitées, les échantillons doivent être livrés au laboratoire immédiatement après leur collecte, puisque l'analyse cytogénétique requiert des cellules vivantes et que l'ARN se dégrade rapidement après le prélèvement [26].

La cytométrie de flux, les analyses moléculaires et les études cytogénétiques peuvent aussi être employées pour établir un diagnostic de lymphome non hodgkinien [24, 25]. L'immunohistochimie est nécessaire pour établir le diagnostic initial de la quasi-totalité des cas de lymphome de Hodgkin [24, 25].

Le tableau suivant présente les examens qui peuvent être employés en fonction de la biopsie pratiquée.

Examens recommandés en fonction du spécimen cytologique fourni

Spécimen cytologique	Préparation	Examens
Aspiration à l'aiguille fine	Frottis séché à l'air/cytospin	Évaluation morphologique Immunohistochimie FISH PCR
	Suspension cellulaire dans RPMI	Cytométrie de flux PCR
Bloc cellulaire	Tissus en paraffine	Évaluation morphologique Immunohistochimie Coloration spéciale FISH PCR
Biopsie au trocart	Tissus en paraffine	Évaluation morphologique Immunohistochimie Coloration spéciale FISH PCR

FISH : Fluorescence in situ hybridization; PCR : Polymerase chain reaction; RPMI : Roswell Park Memorial Institute medium. Adapté de [27].

CYTOMÉTRIE DE FLUX

La cytométrie de flux est devenue une partie intégrante du diagnostic lorsque la biopsie est faite à l'aiguille fine [28-35]. Elle est particulièrement importante pour l'évaluation de lymphomes B à petites cellules, car ceux-ci possèdent souvent des caractéristiques cytomorphologiques qui s'apparentent entre elles ou ressemblent à une hyperplasie lymphoïde réactive [36, 37]. La cytométrie de flux offre certains avantages par rapport à l'immunohistochimie, tels que la capacité de détecter deux ou plusieurs marqueurs simultanément, une prolifération cellulaire rapide, une plus grande capacité quantitative (capacité à distinguer de manière fiable l'expression d'un antigène) et une meilleure sensibilité de certains marqueurs (chaînes légères d'immunoglobuline de surface). Par contre, il arrive que des populations de cellules tumorales ne soient pas détectées par cette méthode en raison d'une faible représentation des cellules tumorales dans les suspensions de cellules ou de problèmes d'échantillonnage. La cytométrie de flux est un outil de diagnostic utile lorsqu'une aiguille fine est utilisée pour faire le prélèvement de la biopsie dans le cas d'un lymphome présumé.

Les experts du Québec consultés (rencontre de consensus) recommandent d'effectuer une analyse par cytométrie de flux lorsque la présence d'un cancer n'est pas confirmée mais suspectée après un autre test, à la discrétion du pathologiste. En présence d'un cancer confirmé, une cytométrie de flux ne serait pas nécessaire.

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Bilan médical](#)

[Classification d'Ann Arbor](#)

[Classification en fonction des facteurs de risque](#)

[Procédures complémentaires avant de commencer le traitement](#)

BILAN MÉDICAL

Le diagnostic du LH repose sur l'examen histopathologique d'une biopsie, de préférence d'un ganglion entier (voir la section [Pathologie](#)) [38-41]. Il n'y a pas de test de laboratoire spécifique pour poser un diagnostic de LH, et le contexte clinique est très important pour bien diriger l'investigation [39]. Le bilan médical, basé sur l'anamnèse, l'examen physique et les tests biologiques, permet de juger de la pertinence d'opter pour l'observation ou pour la poursuite de l'investigation avec des examens plus poussés (tests d'imagerie, biopsies); il permet par la même occasion de stadifier la maladie, le cas échéant.

Le diagnostic de LH doit être soupçonné en présence de certains signes ou symptômes non spécifiques tels des adénopathies persistantes, la présence de symptômes B, de la fatigue, des signes d'adénopathies médiastinales (p. ex. la toux), un prurit inexpliqué, des douleurs ganglionnaires déclenchées par l'alcool ou un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué. À l'examen clinique, une palpation de toutes les aires ganglionnaires superficielles, du foie et de la rate doit être effectuée afin de rechercher des adénopathies, une hépatomégalie ou une splénomégalie;

un examen de l'oropharynx est aussi réalisé [38, 39]. En présence d'adénopathies persistantes, il faut tenter d'éliminer les causes locales ou infectieuses. Le tableau qui suit dresse la liste des examens proposés par divers organismes pour l'investigation et la stadification d'un LH.

Examens proposés pour l'investigation et la stadification d'un LH

Examen	Organisme
Anamnèse et examen physique	ESMO, HAS, LFI, NCCN [39-42]
Formule sanguine complète	ESMO, HAS, LFI, NCCN [40-43]
Vitesse de sédimentation	ESMO, HAS, LFI, NCCN [40-43]
Dosage de protéine C réactive	ESMO [40]
Dosage de la lactate déshydrogénase	ESMO, NCCN [40, 41]
Dosage de la phosphatase alcaline	ESMO [40]
Dosage de l'albumine	ESMO, NCCN [40, 41]
Dosage des enzymes hépatiques	ESMO, LFI, NCCN [40-42]
Radiographie thoracique	ESMO [40]
TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne ¹	ESMO, HAS [40, 43]
TEP/TDM	ESMO, HAS, LFI, NCCN [39-42]
Biopsie ganglionnaire	ESMO, HAS, LFI, NCCN [39-42]
Biopsie de la moelle osseuse	ESMO, HAS, LFI, NCCN [39-42]

ESMO : European Society for Medical Oncology; HAS : Haute Autorité de Santé; LFI : Lymphoma Forum of Ireland; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; TDM : tomomodensitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons.

1. L'ESMO recommande une TDM cervico-thoraco-abdominale.

Certains organismes remettent en question l'utilisation du test de vitesse de sédimentation. Selon l'American Society for Clinical Pathology, qui a participé à l'initiative *Choosing Wisely* de l'ABIM Foundation³, le test de vitesse de sédimentation ne devrait pas être demandé pour évaluer un état inflammatoire chez les patients qui n'ont pas reçu de diagnostic. Pour détecter une phase inflammatoire aiguë, un dosage de la protéine C réactive devrait plutôt être prescrit [44]. Dans un document de [l'INESSS portant sur l'usage judicieux des analyses biomédicales](#), le diagnostic du LH n'apparaît également pas parmi les indications recommandées pour ce test [45]. La vitesse de sédimentation fait toutefois partie des facteurs de classification du risque selon l'International Prognostic Score (IPS), système employé pour la caractérisation des LH de stade avancé ([détails sur le système de classification IPS](#)).

CLASSIFICATION D'ANN ARBOR

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Système d'Ann Arbor et modifications de Cotswolds et de Lugano](#)

[Diagnostic de masse médiastinale bulky](#)

[Utilisation de la TEP pour la stadification prétraitement](#)

[Recherche d'un envahissement de la moelle osseuse](#)

³ Choosing Wisely Canada ([Choisir avec soin](#)) est une initiative pour aider les médecins et les patients à discuter des tests, des traitements et procédures inutiles dans la pratique clinique, et aider les médecins et les patients à faire des choix réfléchis pour assurer la qualité des soins prodigués. *Choosing Wisely* met en garde que les recommandations formulées ne devraient pas être utilisées comme critères de couverture de soins ou d'exclusion, reconnaissant que la situation de chaque patient est unique.

Système d'Ann Arbor et modifications de Cotswolds et de Lugano

La stadification du LH est faite à l'aide du système de classification d'Ann Arbor. Certains éléments de la version modifiée de Cotswolds sont encore employés aujourd'hui et une nouvelle proposition, celle de Lugano, a été publiée en 2014.

Le système de classification d'Ann Arbor a été publié en 1971 à la suite d'une conférence internationale tenue dans la ville du même nom [46]. Ce système, qui venait remplacer celui de Rye, a lui-même été bonifié lors des conférences tenues en 1988 à Cotswolds et en 2011 à Lugano, sans toutefois que la structure de base soit changée [38, 47, 48]. Les tableaux qui suivent présentent la version modifiée de Cotswolds, qui est encore employée aujourd'hui, de même que celle proposée à la conférence de Lugano. Il est à noter que, dans leur publication originale, Lister et coll. considèrent la rate, le thymus et l'anneau de Waldeyer comme des structures «ganglionnaires», même si elles ne sont pas des ganglions à proprement parler [47]. Pour éviter toute confusion d'ordre sémantique, dans le présent document, nous avons choisi de remplacer le terme «extraganglionnaire» par «extralymphatique».

Classification d'Ann Arbor (Cotswolds)

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde telle que la rate, le thymus ou l'anneau de Waldeyer
II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme Les ganglions du médiastin devraient être considérés comme une seule aire ganglionnaire Les ganglions hilaires bronchopulmonaires sont considérés hors du médiastin et « latéralisés »; une atteinte des deux côtés est un stade II Le nombre de sites anatomiques devrait être indiqué avec un suffixe à l'indice (p. ex. II ₃)
III	Atteintes ganglionnaires des deux côtés du diaphragme
III ₁	Sans atteinte ou avec atteinte de la rate ou des ganglions spléniques, hilaires, céliques ou portaux
III ₂	Avec atteinte des ganglions para-aortiques, iliaques ou mésentériques
IV	Atteinte diffuse de plus d'un site extralymphatique avec ou sans atteinte ganglionnaire associée; une atteinte extralymphatique seule est un stade IE
Annotation	Définition
A	Sans symptômes B
B	Fièvre, sueurs nocturnes récurrentes ou perte de poids (> 10 % de la masse corporelle sur une période de 6 mois)
X	Masse médiastinale <i>bulky</i> (largeur maximale ≥ 1/3 au diamètre transversal du thorax à T5-6 ou ≥ 10 cm)
E	Atteinte extralymphatique d'un côté du diaphragme, constituant une extension directe et limitée à une aire ganglionnaire atteinte adjacente ou à proximité
CS	Stade clinique
PS	Stade pathologique

Adapté de [42, 47]

Classification d'Ann Arbor (Lugano)

Stade	Atteinte	Statut extralymphatique (E)
Limités		
I	Atteinte d'un ganglion ou d'un groupe de ganglions adjacents	Atteinte d'un seul site extralymphatique sans atteinte ganglionnaire
II	Atteinte de ≥ 2 groupes de ganglions d'un seul côté du diaphragme	Stade I ou II avec atteinte extralymphatique limitée et contiguë à une atteinte ganglionnaire
II-masse <i>bulky</i> ¹	Stade II avec masse <i>bulky</i> (masse ≥ 10 cm ou $> 1/3$ du diamètre transthoracique à tout niveau des vertèbres thoraciques, tel que déterminé par TDM ²)	s.o.
Avancés		
III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme Atteinte ganglionnaire au-dessus du diaphragme avec atteinte de la rate	s.o.
IV	Atteinte extralymphatique non contiguë additionnelle	s.o.

Note : L'étendue de la maladie est déterminée par TEP/TDM dans le cas des lymphomes avides pour le ^{18}F -FDG et par TDM pour les lymphomes non avides. Les amygdales, l'anneau de Waldeyer et la rate sont considérés comme des tissus « ganglionnaires » aux fins de la stadification.

s.o. : sans objet.

1. Le stade II-masse *bulky* peut être traité comme une maladie limitée ou avancée selon l'histologie et les facteurs pronostiques en présence.

2. La radiographie thoracique n'est plus nécessaire pour déterminer le caractère *bulky* de la masse en raison de la bonne concordance avec la TDM. La dimension la plus longue de la masse doit être rapportée; il n'est plus nécessaire d'employer la désignation X.

Adapté de [38]

3.2

INVESTIGATION ET STADIFICATION DU LH

À la conférence de Lugano, un certain nombre de recommandations concernant la stadification ont été proposées (tableau ci-dessus) [38]. L'utilisation de la TEP/TDM est maintenant recommandée pour la stadification des lymphomes avides pour le ^{18}F -FDG, notamment le LH, en raison de sa plus grande sensibilité que celle de la TDM seule (voir section [Utilisation de la TEP pour la stadification](#)). Comme référence de base, les images de TEP/TDM recueillies à la stadification permettent une évaluation plus exacte de la réponse au traitement. Une autre considération veut que les patients devraient être traités en fonction du stade de leur maladie, soit un stade limité pour les stades I et II ou un stade avancé pour les stades III et IV, le stade II avec masse *bulky* étant traité comme un stade limité ou avancé en fonction de l'histologie et des facteurs pronostiques en présence. La classification A et B (absence ou présence de symptômes B) est toujours employée pour le LH en raison de son importance pronostique. Si la TEP/TDM est utilisée, la biopsie de la moelle osseuse peut être omise pour les lymphomes de Hodgkin (voir section [Recherche d'un envahissement de la moelle osseuse](#)). De plus, la radiographie thoracique n'est plus nécessaire pour la stadification; la détermination du caractère *bulky* d'une masse médiastinale est réalisée à l'aide des images de TDM avec une bonne concordance. La recommandation est de noter la mesure la plus longue de la masse et de ne plus employer la désignation «X».

Ces considérations sont les conclusions issues du consensus de Lugano, mais l'adhésion à certains de ces aspects n'est pas générale au Québec, notamment en ce qui a trait à la méthode employée pour déterminer le diagnostic de masse médiastinale *bulky* (radiographie ou TDM). Les sous-

sections qui suivent font état des principales données portant sur certains aspects soulevés à la conférence de Lugano.

Diagnostic de masse médiastinale *bulky*

Il existe plusieurs définitions de masse *bulky*, notamment celle d'une masse unique ≥ 10 cm, d'un ratio masse/diamètre thoracique à T5-6 $\geq 1/3$ à la radiographie (spécifique à Cotswolds) ou d'un diamètre de la masse $> 1/3$ du diamètre transthoracique à tout niveau des vertèbres thoraciques, tel que déterminé par TDM (spécifique à Lugano). Puisque que plusieurs tailles ont été proposées et qu'aucune n'a été validée, le consensus de Lugano propose d'indiquer le plus long diamètre mesuré par TDM. En considérant la radiographie comme référence, la concordance du diagnostic de masse médiastinale *bulky* avec la TDM est d'environ 90%, valeur qui justifie encore l'utilisation de la radiographie selon plusieurs experts.

Deux études rétrospectives ayant évalué la concordance entre les mesures du diamètre de la masse médiastinale, du diamètre interne du thorax et du ratio masse/thorax ont été répertoriées. Selon l'étude de Bradley et coll. (1999), les mesures du diamètre de la masse médiastinale et du diamètre interne du thorax étaient généralement plus petites avec la TDM qu'avec la radiographie ($p < 0,0001$), et le ratio masse/thorax était légèrement plus élevé avec la TDM (différence moyenne : 0,02 unité arbitraire, $p < 0,001$) [49]. Ainsi, un ratio de 0,33 à la radiographie était équivalent à un ratio de 0,35 à la TDM; la corrélation entre les deux méthodes a été qualifiée d'excellente (aucune estimation quantitative).

3.2

INVESTIGATION ET STADIFICATION DU LH

Plus récemment (2012), Kriz et coll. ont évalué la prise de mesures avec les deux méthodes à partir de patients recrutés dans une étude du GHSG (non précisée; n = 145) [50]. Les diamètres moyens du médiastin incluant la tumeur ont été de 10,7 cm par radiographie et de 10,3 cm par TDM, et ceux du diamètre interne du thorax à la hauteur du diaphragme ont été de 29,1 et 27,5 cm respectivement. Les coefficients de corrélation (produit des moments de Pearson) ont été de 0,95 pour le diamètre médiastinal, de 0,77 pour le diamètre interne du thorax et de 0,81 pour les mesures combinées. Selon la définition du GHSG, 94 patients (64,8 %) avaient une masse médiastinale *bulky* sur la base de la radiographie et 84 patients (57,9 %) sur la base de la TDM (concordance des décisions diagnostiques: 90,3 %). En prenant la radiographie comme référence, les valeurs de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic de masse médiastinale *bulky* ont été de 0,87 et 0,96 avec la TDM. Les auteurs ont conclu que la radiographie est encore nécessaire pour une classification correcte des tumeurs médiastinales.

Certains experts du Québec font valoir que les critères employés dans les études qui ont établi les bénéfices des traitements actuels sont ceux qui devraient servir en pratique afin de s'assurer que les patients tirent les bénéfices démontrés (rencontre de consensus). Ainsi, l'utilisation de la radiographie pour déterminer le diagnostic d'une masse médiastinale *bulky* et l'emploi de la définition de la version de Cotswolds sont encore pratique courante au Québec.

Utilisation de la TEP pour la stadification prétraitement

Pour la stadification des patients atteints d'un LH, la TEP/TDM offre une plus grande sensibilité que la TDM seule et elle devrait faire partie des tests de routine. La TEP/TDM permet une meilleure exactitude diagnostique pour la stadification de la maladie et, par conséquent, elle permet de choisir un traitement plus approprié. Pour les patients atteints d'une maladie de stade limité qui recevront une radiothérapie, la TEP/TDM devrait être effectuée en position de traitement.

Dans une étude évaluant l'avidité des lymphomes pour le ^{18}F -FDG, Weiler-Sagie et coll. ont montré que **tous les patients atteints d'un LH présentaient au moins une captation focale décelée à la TEP (100 %, n = 233)** [51]. Pour la stadification du lymphome, l'avantage de la TEP/TDM par rapport à la TDM seule est sa capacité à détecter des ganglions potentiellement malins qui auraient été considérés bénins selon les critères de taille RECIST.

Un grand nombre d'études ayant évalué la performance diagnostique et l'impact de l'utilisation de la TEP lors de la stadification initiale du LH ont été répertoriées [52-69]. Les principaux résultats de la plupart des études prospectives sont rapportés dans le tableau ci-dessous. Les données spécifiques à la détection de l'envahissement de la moelle osseuse ne sont pas présentées ici, puisqu'une section est consacrée à cet aspect plus loin dans le présent document (voir [Utilisation de la TEP pour la recherche d'une atteinte de la moelle osseuse](#)). Dans les études prospectives

répertoriées, la TEP(/TDM) était comparée aux méthodes de stadification dites conventionnelles, en particulier à la TDM, pour la détection de ganglions malins, mais aussi à la biopsie de la moelle osseuse lorsqu'il s'agissait d'évaluer dans quelle mesure la TEP(/TDM) changeait le stade et la stratégie de traitement. Pour les analyses, les résultats vrais positifs étaient basés sur la concordance entre les méthodes et les examens de suivi de la réponse au traitement, puisqu'une confirmation histologique ne pouvait être réalisée pour chaque atteinte détectée⁴.

De tous les paramètres de performance diagnostique présentés dans le tableau ci-dessous, c'est la sensibilité qui donne à la TEP(/TDM) le plus grand avantage par rapport à la TDM. En effet, les valeurs de sensibilité de la TEP(/TDM) ont varié entre 86 % et 98,7 %, et celles de la TDM entre 74 % et 87,3 %. La spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative ont été généralement très élevées avec les deux méthodes. Selon l'étude de Hutchings et coll., la sensibilité de la TEP et de la TEP/TDM pour la détection de l'envahissement d'un organe a été moins élevée que celle pour la détection d'une atteinte ganglionnaire; ces valeurs de sensibilité ont toutefois été supérieures à celles de la TDM seule. Comparativement aux méthodes de stadification conventionnelles, la TEP(/TDM) a changé le stade à la hausse chez 11 % à 24 % des patients, et elle a généralement changé le stade à la baisse dans une moindre mesure, soit chez 0 % à 8 %

des patients. Un taux de changement de stade à la baisse plus élevé que dans l'ensemble des autres études a été obtenu par Weihrauch et coll., soit 23 %. D'après Cerci et coll. et Kabickova et coll., le taux d'exactitude de la stadification a été plus élevé avec la TEP qu'avec la TDM. L'utilisation de la TEP a entraîné le changement du traitement chez 7 % à 18 % des patients. Aucune donnée comparative n'est toutefois disponible concernant l'impact clinique de la TEP(/TDM) lors de la stadification prétraitement.

4 Pour les analyses, les résultats concordants entre la TEP(/TDM) et la TDM étaient considérés comme des vrais positifs. Lorsque les résultats des deux méthodes étaient discordants, le diagnostic de référence était déterminé à l'aide de données cliniques supplémentaires (p. ex. IRM, échographie), de l'examen d'une biopsie ou selon les résultats des examens de suivi obtenus à la suite de l'administration d'un traitement actif (une rémission complète ou partielle de l'atteinte déclarait rétrospectivement la lésion comme un résultat vrai positif).

Principaux résultats d'études prospectives ayant comparé la TEP ou la TEP/TDM à la TDM pour la stadification initiale de patients qui ont reçu un diagnostic de LH

Étude	Patients	Méthode	Performance diagnostique					Stadification et traitement		
			Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Exactitude	Changement stade avec TEP vs TDM	Exactitude de stadification	Changement Tx avec TEP vs TDM
Cerci et coll. 2011 [56] n = 210	Âge ≥ 13 ans	TEP	97,9 % ¹	95,3 % ¹	97,9 % ¹	93,8 % ¹	96,6 % ¹	Hausse: 24 % Baisse: 8 %	90 %	15 %
		TDM	87,3 % ¹	96,8 % ¹	98,4 % ¹	77 % ¹	90,2 % ¹	Référence	71 %	Référence
Rigacci et coll. 2007 [66] n = 186	Tous pts avec LH	TEP	-	-	-	-	-	Hausse: 13 % Baisse: 0 %	97 %	7 %
		TEP	92,3 % ² 86 % ³	97,6 % ² 96,5 % ³	94,9 % ² 78,2 % ³	96,3 % ² 97,9 % ³	-	Hausse: 19 % Baisse: 5 %	-	9 %
Hutchings et coll. 2006 [60] n = 99	Âge ≥ 18 ans	TEP/TDM	92,2 % ² 72,7 % ³	99,3 % ² 97,2 % ³	98,4 % ² 80 %	96,2 % ² 95,8 % ³	-	Hausse: 16 % Baisse: 5 %	-	7 %
		TDM	82,6 % ² 37 % ³	98,9 % ² 99,7 % ³	97,4 % ² 94,4 % ³	92,3 % ² 92,2 % ³	-	Référence	-	Référence
Kabickova et coll. 2006 [65] n = 55	Enfants Adolescents Pts en récurrence: 20 %	TEP	98,7 %	100 %	-	-	99,7 %	Hausse: 11 % Baisse: 3 %	97 %	5 %
		TDM/BMO	87,3 %	99,5 %	-	-	96,3 %	Référence	85 %	Référence
Naumann et coll. 2004 [67] n = 88	Tous pts avec LH Pts en récurrence: 12,5 %	TEP	-	100 %	100 %	-	93 %	Hausse: 13 % Baisse: 8 %	-	18 %
Weihrach et coll. 2002 [63] n = 22	Tous pts avec LH	TEP	88 %	100 %	100 %	-	-	Hausse: 18 % Baisse: 23 %	-	18 %
		TDM	74 %	100 %	100 %	-	-	Référence	-	Référence
Bangerter et coll. 1998 [53] n = 44	Tous pts avec LH	TEP	86 %	-	-	-	-	Hausse: 11,4 % Baisse: 2,3 %	-	13 %

BMO: biopsie de la moelle osseuse; LH: lymphome de Hodgkin; pts: patients; TDM: tomodensitométrie; TEP: tomographie par émission de positrons; Tx: traitement; VPN: valeur prédictive négative; VPP: valeur prédictive positive.

1. Résultats pour la détection d'un envahissement de la moelle osseuse non considérés.
2. Atteintes dans les régions ganglionnaires.
3. Atteintes dans les organes.

Lors de conférences internationales tenues de 2011 à 2013, des experts ont participé à des ateliers qui avaient pour objectif d'établir de nouvelles lignes directrices concernant l'imagerie et d'améliorer les critères de stadification et d'évaluation de la réponse pour les lymphomes de Hodgkin et non hodgkiniens [38]. Un groupe sur l'imagerie s'est d'abord réuni en 2011 à l'*International Conference on Malignant Lymphoma* (ICML), et des ateliers de

suivi ont été tenus au quatrième *International Workshop on PET in Lymphoma* (IWPL), à Menton en 2012 [70], puis de nouveau à l'ICML de 2013. Le tableau qui suit présente les recommandations sur la stadification, qui ont fait consensus lors de ces ateliers et qui ont été publiées par Barrington et coll. en 2014 [71].

Lignes directrices sur l'utilisation de la TEP/TDM pour la stadification

Recommandations

La TEP/TDM devrait être utilisée pour la stadification en pratique clinique et dans les études cliniques, mais elle n'est pas recommandée de routine pour les lymphomes qui présentent une faible avidité pour le FDG; la TEP/TDM peut être utilisée pour choisir les meilleurs sites à biopsier.

La TDM avec agent de contraste, lorsque utilisée pour la stadification ou la restadification, devrait idéalement se faire au cours d'une seule visite avec la TEP/TDM, si elle n'a pas déjà été faite; les résultats détermineront si la TEP/TDM avec agent de contraste ou la TEP/TDM sans contraste à faible dose suffit pour les examens additionnels par imagerie.

Le diagnostic de masse *bulky* demeure un facteur pronostique important pour certains lymphomes; la mesure volumétrique de la masse *bulky* et le fardeau tumoral total, y compris les méthodes combinant l'activité métabolique et la taille ou le volume anatomique, devraient être explorés comme facteurs pronostiques potentiels.

FDG : fluorodésoxyglucose. Tiré de [71].

Recherche d'un envahissement de la moelle osseuse

Le modèle de Vassilikopoulos et coll. semble justifier de ne pas rechercher un envahissement de la moelle osseuse pour la plupart des patients des stades IA et IIA, puisqu'une très faible proportion d'entre eux en sont atteints, tel que déterminé par une biopsie unilatérale (incidence de 0,3 % pour les risque faibles et de 1,8 % pour les risques standards). La TEP/TDM est une méthode plus sensible que la biopsie de la moelle osseuse pour la détection d'un envahissement, et sa spécificité est proche de 100 %.

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Systèmes prédictifs d'une atteinte de la moelle osseuse à l'aide d'une biopsie](#)

[Utilisation de la TEP pour la recherche d'une atteinte de la moelle osseuse](#)

[Guides et consensus de pratique](#)

Systèmes prédictifs d'une atteinte de la moelle osseuse à l'aide d'une biopsie

Équation prédictive – Vassilikopoulos et coll. En 2005, à partir d'une cohorte rétrospective, Vassilikopoulos et coll. ont publié un système prédictif développé pour estimer la probabilité d'une atteinte de la moelle osseuse, telle que détectée par une biopsie de moelle unilatérale chez des patients ayant reçu un diagnostic de LH âgés de 14 ans et plus (cohorte de dérivation du système: $n = 869$; cohorte de validation: $n = 654$) [72].

À l'aide d'une analyse de régression logistique, les auteurs ont identifié

6 facteurs prédictifs d'une atteinte de la moelle osseuse, présentés ici en ordre décroissant d'effet (variable x pour l'équation qui suit) : la présence de symptômes B (x_1), les stades cliniques d'Ann Arbor III-IV avant la biopsie de la moelle osseuse (x_2), le compte de leucocytes $< 6 \times 10^9/l$ (x_3), l'anémie (x_4), l'âge ≥ 35 ans (x_5) et la présence d'une atteinte inguinale ou iliaque (x_6). Le modèle logistique pour déterminer le score Z (Z_s) peut être exprimé selon la formule suivante, où le x prend la valeur de 1 si le facteur est présent et la valeur de 0 s'il est absent :

$$Z_s = 8x_1 + 6x_2 + 5x_3 + 5x_4 + 3x_5 + 3x_6 - 8$$

Dans l'ensemble, les résultats de performance diagnostique de la cohorte de validation ont été similaires à ceux de la cohorte qui a servi à dériver le modèle. En considérant qu'un $Z_s \geq 0$ prédit la présence d'une atteinte de la moelle osseuse et en incluant les patients des deux cohortes, la sensibilité a été de 98 %, la spécificité de 46,6 %, la valeur prédictive positive de 11,6 % et la valeur prédictive négative de 99,7 %. C'est donc dire qu'à ce seuil peu de patients présentant une atteinte auront un test négatif (2 %) et que peu de patients ayant un test négatif auront en réalité une atteinte (0,3 %). Toutefois, peu de patients ayant un test positif auront une atteinte.

Trois catégories de risque ont été établies à partir du Z_s : faible ($Z_s < 0$; probabilité prédite $< 0,75$ %), standard (Z_s 0 à 9; 0,75 % à 10 %) et élevée ($Z_s > 10$; > 10 %). En fonction de ces catégories de risque, les taux d'incidence d'une atteinte de la moelle osseuse dans les cohortes étudiées ont été respectivement de 0,3 %, de 4,2 % et de 25,5 %.

Tableau prédictif - Vassilkakopoulos et coll. Étant conscients que le calcul du Z_s peut-être peu pratique en clinique, Vassilakopoulos et coll. ont exprimé leur modèle sous forme de tableau prédictif qui permet de déterminer plus aisément à quelle catégorie de risque appartient un patient. Une adaptation de ce tableau est présentée ci-dessous.

Tableau prédictif d'une atteinte de la moelle osseuse, telle que déterminée par une biopsie unilatérale de la moelle osseuse

Stade d'Ann Arbor avant la biopsie de la moelle osseuse	Cytopénie ¹								
	0			1			2		
	Nombre de facteurs de risque ²			Nombre de facteurs de risque ²			Nombre de facteurs de risque ²		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2
IA / IIA	RF	RF	RF	RF	RS	RS	RS	RS	RS
IIIA / IVA	RF	RS	RS	RS	RS	RS	RS	RE	RE
IB / IIB	RS	RS	RS	RS	RS	RE	RE	RE	RE
IIIB / IVB	RS	RS	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE

RE: risque élevé d'une atteinte de la moelle osseuse ($Z_s > 10$; probabilité $> 10\%$); RF: risque faible d'une atteinte de la moelle osseuse ($Z_s < 0$; probabilité $< 0,75\%$); RS: risque standard d'une atteinte de la moelle osseuse (Z_s 0 à 9; probabilité 0,75 à 10%).

1. Cytopénie 0: pas d'anémie (< 130 g/l [homme] ou < 115 g/l [femme]) ni de leucocytopénie (compte de leucocytes $< 6 \times 10^9/l$). Cytopénie 1: présence d'une seule caractéristique défavorable, soit une anémie ou une leucocytopénie. Cytopénie 2: présence d'anémie et de leucocytopénie.

2. Nombre de facteurs de risque présents parmi les suivants: âge ≥ 35 ans et présence d'une atteinte inguinale ou iliaque.

Adapté de [72].

3.2

INVESTIGATION ET STADIFICATION DU LH

Selon le tableau de la page précédente, certains patients de stade IA ou IIA ont un risque standard, et donc une probabilité prédite de 0,75 % à 10 % de présenter une atteinte. Dans les cohortes étudiées, le taux d'incidence d'une atteinte de la moelle osseuse détectée par la biopsie chez les patients de stade IA ou IIA a été de 0,5 % globalement, soit de 0,3 % pour ceux à risque faible et de 1,8 % pour ceux à risque standard. Sur la base de ces résultats, il semble justifié que, dans la pratique québécoise, plusieurs experts n'effectuent pas de biopsie de la moelle osseuse chez les patients des stades IA et IIA (rencontre de consensus).

Biopsie bilatérale vs unilatérale et probabilités. Le système de Vassilikopoulos et coll. prédit la probabilité de la présence d'une atteinte de la moelle osseuse avec une biopsie unilatérale. Basé sur l'assumption que la probabilité d'obtenir une biopsie de la moelle osseuse positive augmente de 25 % avec une biopsie bilatérale, les auteurs ont calculé qu'une biopsie bilatérale aurait augmenté le nombre de cas avec atteinte de < 1 patient sur 1 000 dans le groupe à risque faible, de 11 patients sur 1 000 dans le groupe à risque standard et de 64 patients sur 1 000 dans le groupe à risque élevé. Ils ont donc conclu qu'une biopsie bilatérale ne devrait être effectuée que chez les patients à risque élevé.

Sur la base de l'ensemble de leurs résultats, Vassilikopoulos et coll. ont recommandé de ne pas effectuer de biopsie chez les patients à faible risque et de réaliser une biopsie unilatérale chez les patients à risque standard, et une biopsie bilatérale chez ceux à risque élevé. Dans la pratique québécoise, c'est généralement une biopsie unilatérale de la moelle qui est faite.

Modèle prédictif de Levis et coll. En 2004, Levis et coll. ont aussi publié un système prédictif développé pour estimer le risque d'une atteinte de la moelle osseuse [73]. À partir d'une cohorte rétrospective de 1 161 patients chez qui une biopsie de la moelle osseuse unilatérale ou bilatérale avait été effectuée, 5 facteurs de risque indépendants ont été identifiés pour prédire une atteinte de la moelle osseuse: la présence d'une atteinte hépatique, l'atteinte de > 3 aires ganglionnaires, l'histologie à cellularité mixte ou à déplétion lymphocytaire, l'atteinte infradiaphragmatique et la présence de symptômes systémiques. Lorsqu'un point était attribué à chacun de ces facteurs et qu'un score était obtenu par la sommation des points, la probabilité de détecter une atteinte par biopsie était de 0,3 % (unilatérale: 0 % et bilatérale: 0,5 %) pour un score de 0, de 2,5 % (2 % et 2,8 %) pour un score de 1, de 7,6 % (5,2 % et 10 %) pour un score de 2 et de 27 % (23,5 % et 31,4 %) pour un score de 3 à 5.

Utilisation de la TEP pour la recherche d'une atteinte de la moelle osseuse

Deux méta-analyses publiées en 2013 et 2014 ayant évalué la performance diagnostique de la TEP ou de la TEP/TDM et de la biopsie pour la détection d'une atteinte de la moelle osseuse chez des patients atteints d'un LH ont été répertoriées (tableau ci-dessous). La plus grande étude à ce jour sur le sujet, celle d'El-Galaly et coll. (n = 454), a été publiée après la revue systématique de Cheng et coll. et elle n'a donc pas été incluse dans les analyses de cette dernière [74].

Adams et coll. ont montré que la sensibilité et la spécificité de la TEP/TDM est très élevée pour la détection d'une atteinte de la moelle osseuse, mais aucune donnée comparative sur biopsie de la moelle osseuse n'a été rapportée. En plus des analyses sur la TEP ou la TEP/TDM, Cheng et coll. ont aussi effectué des analyses à partir des données obtenues par biopsies de la moelle osseuse. Ces analyses ont révélé que les deux méthodes ont une spécificité très élevée, mais que la sensibilité de la biopsie de la moelle

osseuse est beaucoup plus faible que celle de la TEP ou de la TEP/TDM. De plus, l'*odds ratio* diagnostique, indicateur global de performance du test d'intérêt, a été plus de 10 fois plus élevé pour la TEP ou la TEP/TDM que pour la biopsie de la moelle osseuse. À la suite de la publication de la méta-analyse d'Adams et coll., deux études rétrospectives ont présenté des résultats menant à des conclusions similaires à celles des méta-analyses [75, 76].

Principaux résultats des méta-analyses récentes ayant évalué la performance de la TEP/(TDM) pour la détection d'une atteinte de la moelle osseuse chez des patients atteints d'un LH

Méta-analyse	Nombre d'études	Nombre de patients	Test	Sensibilité (IC 95 %)	Spécificité (IC 95 %)	Taux de faux négatifs	Taux de faux positifs	Surface sous courbe SROC	DOR ¹ (IC 95 %)
Adams et coll. 2014 [77]	7-9 (selon le paramètre)	804-955	TEP/TDM	96,9 % (94-99 %)	99,7 % (98,9-100 %)	1,1 % ²	n.d.	0,986	n.d.
Cheng et coll. 2013 [78]	7	687	TEP ou TEP/TDM	94,5 % (89-97,8 %)	99,5 % (98,4-99,9 %)	5,5 %	0,54 %	0,996	1591 (421-6010)
			Biopsie de la moelle osseuse	39,4 % (30,8-48,4 %)	100 % (99,3-100 %)	60,6 %	0 %	0,9695	137 (41-462)

DOR: *odds ratio* diagnostique; n.d.: non disponible; SROC: *summary receiver operating characteristic*; TDM: tomodensitométrie; TEP: tomographie par émission de positrons; VPN: valeur prédictive négative; VPP: valeur prédictive positive.

1. L'*odds ratio* diagnostique est un indicateur global de performance. Plus la valeur est élevée, plus le test est performant. Calcul: DOR = taux de vraisemblance positive/taux de vraisemblance négative.
2. Taux pondéré sommaire de patients ayant une TEP/TDM négative mais une biopsie de la moelle osseuse positive.

À ce jour, la plus grande étude ayant évalué la performance diagnostique de la TEP/TDM pour la détection d'une atteinte de la moelle osseuse est celle d'El-Galaly et coll., de devis rétrospectif multicentrique (n = 454) [74]. En considérant comme vrais positifs les résultats des biopsies positives et les lésions focales détectées à la TEP/TDM, les résultats de sensibilité, de valeur prédictive négative et d'exactitude diagnostique ont été de 95 %, 99 % et 99 % pour la TEP/TDM et de 31 %, 86 % et 87 % pour la biopsie de la moelle osseuse. En considérant les résultats des biopsies de la moelle comme référence, la TEP/TDM a eu une sensibilité de 85 %, une spécificité de 86 %, une valeur prédictive positive de 28 % et une valeur prédictive négative de 99 %.

Nature de la captation de la moelle osseuse à la TEP. Une captation diffuse et homogène à la TEP pourrait être compatible avec la présence d'une moelle osseuse réactive, mais non maligne. Dans une étude rétrospective publiée en 2015, Gonçalves et coll. ont obtenu une captation diffuse à la TEP chez trois patients qui ne présentaient aucune atteinte selon la biopsie de moelle [79]. Bien que la captation à la TEP ait disparu après deux cycles de chimiothérapie, des analyses plus poussées des biopsies faites initialement ont permis de mettre en évidence des altérations d'origine inflammatoire qui pourraient expliquer la captation. Les auteurs soutiennent que la disparition de la captation obtenue à la TEP comme référence de vrai positif peut être remise en question, puisque toute captation de nature inflammatoire devrait aussi disparaître avec la régression de la maladie. Dans l'étude d'El-Galaly et coll., aucun des 24 patients ayant obtenu une captation diffuse à la TEP n'a présenté de preuve d'une atteinte de la

moelle osseuse par biopsie [74]. De même, Rigacci et coll. n'ont détecté aucune preuve d'atteinte de la moelle par biopsie chez les 4 patients présentant une captation diffuse [66]. Par ailleurs, Bednaruk-Mlynski et coll. ont diagnostiqué par biopsie de la moelle osseuse une atteinte chez 3 des 21 patients présentant une captation osseuse diffuse à la TEP [54]. Des études évaluant spécifiquement cet aspect devront être réalisées afin de préciser la signification clinique de la captation diffuse à la TEP. Gonçalves et coll. ont recommandé qu'une confirmation à l'aide d'une biopsie de la moelle osseuse soit faite lorsque la captation obtenue à la TEP est diffuse [79].

En ce qui a trait aux lésions focales décelées à la TEP découvertes chez des patients dont la biopsie de moelle était négative, une confirmation de l'atteinte par une biopsie ciblée de moelle a été faite chez très peu de patients. Dans l'étude d'El-Galaly et coll., une biopsie ciblée a été effectuée chez 4 patients, et la présence de cellules malignes a été confirmée chez 3 d'entre eux (la biopsie n'a pas été concluante chez le quatrième) [74]. De même, dans l'étude de Schaefer et coll., les biopsies ciblées effectuées chez 6 patients ont confirmé la présence de cellules malignes dans tous les cas [80]. Par ailleurs, dans l'étude de Purz et coll., des examens d'IRM et/ou de scintigraphie osseuse effectuées en parallèle étaient cohérentes avec une atteinte de la moelle osseuse chez 79 % d'entre eux (27/34) [81].

Guides et consensus de pratique

Les recommandations formulées à la conférence de Lugano et celles des guides de l'Alberta Health Services et de l'ESMO indiquent que la biopsie de la moelle osseuse n'est plus nécessaire si la TEP/TDM est utilisée lors de la stadification de routine du LH [38, 40, 82]. Le British Committee for Standards in Haematology mentionne dans son guide que même s'il était de pratique commune de limiter la biopsie de la moelle osseuse aux patients de stade avancé ou présentant des symptômes B, il est maintenant généralement accepté que la TEP/TDM peut détecter une atteinte de la moelle osseuse avec précision et que l'évaluation par biopsie de moelle n'est souvent pas nécessaire [83]. On met toutefois en garde les cliniciens contre le fait qu'une captation diffuse de la moelle osseuse à la TEP peut simplement refléter un processus réactif. Dans les guides de l'HAS (2013), du Lymphoma Forum of Ireland (LFI, 2010) et du NCCN (2016), la biopsie de la moelle osseuse fait encore partie des tests à effectuer lors de l'évaluation prétraitement [41, 43, 84]. L'HAS indique que la biopsie de la moelle est réalisée en fonction du stade ou de l'état général, sans plus de précision, et le LFI la recommande pour les patients de stades IIB, III et IV [43, 84]. Le NCCN interprète un résultat négatif à la TEP ou une captation diffuse comme une absence d'envahissement de la moelle osseuse, cas dans lesquels une biopsie de la moelle osseuse n'est pas nécessaire à moins qu'une cytopénie soit présente [41]. De plus, une atteinte de la moelle osseuse est présumée en présence d'une captation osseuse multifocale (≥ 3 foci). **Au Québec, la TEP/TDM est utilisée pour la stadification prétraitement par pratiquement tous les**

experts consultés, et près des deux tiers ne font jamais de biopsie de la moelle osseuse si la TEP/TDM a été utilisée (rencontre de consensus).

CLASSIFICATION EN FONCTION DES FACTEURS DE RISQUE

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Stades limités](#)

[Stades avancés](#)

Afin de mieux orienter le traitement, des systèmes de classification pronostique sont employés. Les stades limités favorable et défavorable peuvent être différenciés à l'aide de quelques modèles pronostiques, comprenant ceux de l'EORTC/LYSA, du GHSG, du NCIC-CTG/ECOG et du NCCN. Les systèmes de l'EORTC/LYSA, du GHSG et du NCCN semblent pouvoir distinguer avec une capacité similaire les patients atteints d'une maladie de stade limité défavorable. Les experts du Québec utilisent des facteurs pronostiques qui correspondent au système du GHSG (rencontre de consensus). Pour les stades avancés, le score IPS est le modèle pronostique généralement utilisé.

Stades limités

La classification d'Ann Arbor fournit une description de l'étendue anatomique de la maladie, mais dans la pratique, le traitement est choisi selon une classification du risque qui s'appuie non seulement sur la classification d'Ann Arbor, mais aussi sur certains facteurs pronostiques [38]. Globalement, les stades d'Ann Arbor I et II sont considérés comme

des stades limités, et les stades III et IV sont considérés comme des stades avancés [38]. Pour ce qui est des stades limités, on distingue les stades favorable et défavorable. La définition de ces stades est basée sur une sélection de facteurs de risque qui varient en fonction des organismes qui les ont définis. Au moins quatre systèmes de définition du risque ont été proposés par divers organismes, soit l'EORTC-LYSA (anciennement EORTC-GELA), le GHSG, le NCCN et le NCIC-CTG/ECOG. Les définitions des stades limités favorable et défavorable formulées par ces organismes sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Le stade limité favorable est généralement défini comme un stade d'Ann Arbor I ou II en l'absence de facteur de risque. Il est à noter que, dans la classification du NCIC-CTG/ECOG, le stade IIB n'est pas considéré comme un stade limité, mais comme un stade avancé [85]. À quelques exceptions près, le stade limité défavorable correspond à un stade d'Ann Arbor I ou II avec la présence d'au moins un facteur de risque. Dans le système du GHSG, le stade IIB en présence d'une masse médiastinale *bulky* ou d'une atteinte extralymphatique (désignation E) n'est pas considéré comme un stade limité, mais comme un stade avancé. Certains facteurs sont utilisés dans tous ces systèmes, soit la vitesse de sédimentation, le nombre d'aires ganglionnaires atteintes, la masse *bulky* et la présence de symptômes B. Il est à noter que, bien que la valeur de la vitesse de sédimentation soit mise en doute lors de l'investigation (avant le diagnostic), tous les modèles pronostiques présentés ici utilisent ce facteur.

Classification pronostique des stades limités selon certains organismes

Classe pronostique	EORTC-LYSA [1, 86]	GHSG [87, 88]	NCCN [41]	NCIC-CTG/ECOG [85]
Stade limité favorable	SC I-II sans facteur de risque (supradiaphragmatique)	SC I-II sans facteur de risque	SC I-II sans facteur de risque	Stades IA-IIA non <i>bulky</i> sans facteur de risque
Stade limité défavorable	SC I-II avec ≥ 1 facteur de risque (supradiaphragmatique)	SC I et IIA avec ≥ 1 facteur de risque SC IIB avec facteur de risque 3 ou 4, mais sans les facteurs 5 et 6	SC I-II avec ≥ 1 facteur de risque	Stades IA-IIA non <i>bulky</i> avec ≥ 1 facteur de risque
Facteurs de risque				
1- Âge	≥ 50 ans	---	---	≥ 40 ans
2- Histologie	---	---	---	Cellularité mixte Déplétion lymphocytaire
3- Vitesse de sédimentation et symptômes B	≥ 50 mm/h si A ≥ 30 mm/h si B	≥ 50 mm/h si A ≥ 30 mm/h si B	> 50 mm/h ou Présence B	≥ 50 mm/h
4- Nombre d'aires ganglionnaires atteintes	≥ 4	≥ 3	≥ 4	≥ 4
5- Masse <i>bulky</i>	Masse ≥ 10 cm RMT ¹ $\geq 0,33$	RMT ¹ $\geq 0,33$	Masse > 10 cm RMT ¹ $\geq 0,33$	---
6- Atteinte extralymphatique (annotation E)	---	Présence	---	---

A : absence de symptômes B ; B : présence de symptômes B ; EORTC-LYSA : European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Lymphoma Study Association ; GHSG : German Hodgkin Study Group ; NCIC-CTG/ECOG : National Cancer Institute of Canada Trial Group – Eastern Cooperative Oncology Group ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network ; RMT : ratio diamètre maximal masse/thorax ; SC : stade clinique d'Ann Arbor.

1. RMT mesuré à partir d'une radiographie.

Validation des systèmes de classification pronostique. Les facteurs de risque inclus dans les définitions des systèmes de classification pronostique ont été identifiés à une époque où les traitements employés n'étaient pas ceux d'aujourd'hui (souvent radiothérapie seule); leur impact et leur pertinence dans le contexte des traitements actuels pourraient avoir changé [89, 90]. Quelques études ont tenté de déterminer la capacité de ces systèmes de classification à reconnaître les patients présentant un stade limité défavorable (tableau ci-dessous) [89-91]. L'étude de Klimm et coll. a inclus un grand nombre de patients, et le traitement était similaire à celui employé au Québec [89]. La performance diagnostique des trois systèmes de classification (EORTC, GHSG et NCCN) a été similaire : la sensibilité a été élevée avec les trois systèmes, mais les taux de faux positifs ont aussi été élevés. Les taux de survie sans progression à 2,5 ans ont également été significativement différents entre les groupes favorable et défavorable avec les trois systèmes étudiés.

En 2012, au 17^e congrès de l'European Hematology Association, Davison et coll. ont présenté un abrégé rapportant les résultats sur la validation des systèmes de classification du GHSG et du NCIC-CTG pour l'identification des patients ayant un pronostic favorable ou défavorable. Aucune différence significative entre les groupes favorable et défavorable n'a été observée en ce qui a trait à la survie sans progression (tableau ci-dessous) et à la survie globale à 10 ans (GHSG: 92,8% contre 91,3%, valeur p non disponible; NCIC-CTG: 92,4% contre 86,5%, valeur p non disponible). L'interprétation de ces résultats est toutefois difficile en raison de l'hétérogénéité des

traitements et de leur ajustement probable en fonction de la catégorie de risque (information non disponible).

Une analyse multivariée de Klimm et coll. a montré que, parmi les facteurs de risque utilisés dans les systèmes de classification de l'EORTC, du GHSG et du NCCN, seul l'âge (≥ 50 ans: OR = 0,8 [IC 95%: 0,3-2], $p = 0,6$) et la présence de symptômes B (OR = 1,0 [IC 95%: 0,5-1,9], $p = 0,9$) n'avaient pas de valeur pronostique indépendante significative en ce qui a trait à l'échec au traitement. Toutefois, les auteurs expliquent qu'il faut considérer ces résultats avec prudence, puisque la sélection des patients pourrait avoir biaisé ces résultats (âge ≥ 60 ans souvent exclus dans les études et stade IIB + masse *bulky* ou désignation E exclus). Par ailleurs, la vitesse de sédimentation était un facteur pronostique indépendant significatif d'échec au traitement seulement à l'intérieur du système du GHSG (OR = 1,6 [IC 95%: 1,0-2,5]; $p = 0,04$), mais pas à l'intérieur des systèmes de l'EORTC (OR = 1,5 [IC 95%: 0,9-2,4], $p = 0,1$) et du NCCN (OR = 1,6 [IC 95%: 1,0-2,5], $p = 0,07$). Selon ces analyses, le nombre de facteurs de risque inclus dans les systèmes de classification qui ont un impact significatif sur l'échec au traitement a été de 4/4 pour le système du GHSG, de 2/4 pour celui de l'EORTC et de 3/5 pour celui du NCCN.

La très grande majorité des experts du Québec consultés utilisent des critères qui s'apparentent au système de classification du GHSG (rencontre de consensus).

Principaux résultats des études ayant évalué la capacité de différents systèmes de classification à identifier les patients de stade limité défavorable

Étude	n	Patients et traitement	Système de classification	Sensibilité (progression)	Taux de faux positifs (1 - spécificité, progression)	Progression (fav. vs défav.)
Klimm et coll. 2013 [89]	1 173	Pts des études du GHSG HD10 et HD11 (stades I-II) ABVD x 4 + RT 20 ou 30 Gy	EORTC	79 % ¹	53 % ¹	SSP à 5 ans: 94,2 % vs 87,6 % Δ = 6,6 % p < 0,001
			GHSG	84 % ¹	54 % ¹	95,8 % vs 86,4 % Δ = 9,4 % p < 0,001
			NCCN	83 % ¹	55 % ¹	95,3 % vs 86,7 % Δ = 8,6 % p < 0,001
Davison et coll. 2012 [90] ABRÉGÉ	495	Pts stades I-II Tx à base de doxorubicine	GHSG	n.d.	n.d.	SSP à 10 ans: 87,8 % vs 77,7 % Δ = 11,1 % HR ² = 1,779 (IC 95 % : 0,422-1,573) p = 0,256
			NCIC-CTG	n.d.	n.d.	85,9 % vs 71,8 % Δ = 14,1 % HR ² = 3,556 (IC 95 % : 0,286-2,823) p = 0,11

Δ : différence de taux; ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; défav. : stade limité défavorable; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer (mêmes critères que EORTC-LYSA au tableau précédent); fav. : stade limité favorable; GELA : Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte; GHSG : German Hodgkin Study Group; Gy : gray; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; n.d. : non disponible; ns : non significatif; prog. : progression; pts : patients; RT : radiothérapie; sem. : semaine; SSP : survie sans progression; Tx : traitement; vs : versus.

1. Une maladie récidivant avant 2,5 ans était considérée comme défavorable.

2. Hazard ratio pour la mortalité du groupe non favorable relativement au groupe favorable, ajusté pour l'intensité du traitement.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Stades avancés

En 1998, Hasenclever et coll. ont publié les résultats d'une étude de l'International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease ayant pour objectif de développer un score pronostique pour les patients atteints d'une maladie de stade avancé (n = 4 695; traitements: ABVD: 75%, MOPP: 20%) [92]. Sept facteurs pronostiques indépendants ont été identifiés (tableau ci-dessous, partie gauche). L'effet de chacun des facteurs étant d'un ordre de grandeur similaire, le modèle prévoit une pondération égale pour chacun d'eux (1 point par facteur). De façon générale, l'addition d'un point entraîne une baisse du taux absolu d'absence de progression de 7% à 10%. Lorsque les scores sont divisés en deux groupes, peu importe où la ligne de séparation des groupes est tracée (scores 0-1, 0-2 ou 0-3 contre des scores plus élevés), une différence du taux absolu de patients sans progression de 19% à 23% est observée entre les groupes. Dans la littérature, on considère parfois les patients présentant un score IPS ≤ 2 comme étant à faible risque et ceux ayant un score IPS ≥ 3 comme étant à risque élevé [93, 94].

Le système pronostique IPS publié par Hasenclever et coll. est basé sur des données de patients qui ont été traités avant 1992 [92]. Afin de déterminer si ce système de classification est toujours valide chez une population traitée plus récemment, Moccia et coll. ont réalisé de nouvelles analyses à partir des données de la British Columbia Cancer Agency Lymphoid Cancer Database [95].

Les patients inclus étaient atteints d'un LH de stade avancé⁵ et ils ont été traités avec 6 à 8 cycles d'ABVD, ou avec une chimiothérapie équivalente, et une radiothérapie de consolidation (IFRT) administrée à la discrétion du médecin⁶. Pour cette cohorte, la valeur pronostique de l'IPS a été confirmée pour l'absence de progression et pour la survie globale (p < 0,001 pour les deux paramètres d'évaluation). Les données d'absence de progression et de survie globale en fonction du score IPS sont présentées dans la partie droite du tableau ci-dessous. **Bien que l'IPS semble toujours valide avec les traitements actuels, les résultats obtenus sont meilleurs que ceux enregistrés par Hasenclever et coll., et la différence est plus marquée chez les patients qui ont un score IPS élevé.** L'addition d'un point au score entraîne globalement une réduction du taux absolu d'absence de progression à 5 ans de 3 à 7%.

5 Stade avancé: stades III et IV ou stade I ou II avec présence de symptômes B ou une maladie *bulky* ≥ 10 cm.

6 Radiothérapie recommandée pour les patients présentant une maladie *bulky* ou des masses résiduelles; population totale : n = 740.

Facteurs pronostiques indépendants du modèle International Prognostic Score (IPS)

Cohorte de Hasenclever et coll. (traitements avant 1992) [92]			Cohorte Moccia et coll. (traitements entre 1980 et 2010) [95] ¹	
Facteur	Risque relatif de récidence	Valeur p	S.O.	
Albumine sérique < 40 g/l	1,49	p < 0,001		
Hémoglobine < 105 g/l	1,35	p = 0,006		
Genre masculin	1,35	p = 0,001		
Stade Ann Arbor IV	1,26	p = 0,011		
Âge ≥ 45 ans	1,39	p = 0,001		
Leucocytose (compte de leucocytes ≥ 15 000/μ)	1,41	p = 0,001		
Lymphocytopénie (compte de lymphocytes < 600/μl ou < 8 % du compte de leucocytes)	1,38	p = 0,002		
Score pronostique (1 point/facteur présent)	Taux d'absence de progression à 5 ans	Survie globale à 5 ans	Taux d'absence de progression à 5 ans	Survie globale à 5 ans
0	84 %	89 %	88 %	98 %
1	77 %	90 %	85 %	97 %
2	67 %	81 %	80 %	92 %
3	60 %	78 %	74 %	91 %
4	51 %	61 %	68 %	88 %
≥ 5	42 %	56 %	70 %	73 %
0-1 vs ≥ 2	79 % vs 60 %	90 % vs 74 %	n.d.	n.d.
0-2 vs ≥ 3	74 % vs 55 %	86 % vs 70 %	n.d.	n.d.
0-3 vs ≥ 4	70 % vs 47 %	83 % vs 59 %	81 % vs 69 %	94 % vs 83 %

n.d. : non disponible; s.o. : sans objet.

1. Les données sont celles rapportées par Moccia et coll. pour les patients de ≤ 65 ans, pour permettre une meilleure comparaison avec les données de Hasenclever et coll. Ces derniers ont exclu les patients de plus de 65 ans de leur étude.

Adapté de [92, 95].

PROCÉDURES COMPLÉMENTAIRES AVANT DE COMMENCER LE TRAITEMENT

Des procédures complémentaires prétraitement sont recommandées dans la plupart des guides répertoriés, soit le test de grossesse, la sérologie pour le VIH, des tests de fonction respiratoire, des tests de fonction cardiaque, une consultation en clinique de fertilité et la vaccination contre la grippe saisonnière. L'administration d'autres vaccins que celui contre la grippe saisonnière doit être adaptée en fonction des besoins particuliers du patient, selon le traitement planifié (p. ex. vaccination contre pneumocoque, méningocoque et *haemophilus influenzae* si splénectomie ou irradiation de la rate) et les recommandations concernant la population générale [96, 97].

Une série de procédures complémentaires prétraitement sont proposées dans des guides de pratique publiés par divers organismes (tableau ci-dessous). Certaines sont réalisées dans le but de renseigner le clinicien sur la présence d'une situation particulière qui pourrait modifier la stratégie de traitement, comme une grossesse, la présence d'une immunodéficience ou d'une maladie hépatique, pulmonaire ou cardiaque. D'autres sont utiles afin d'avoir des données de référence prétraitement sur les fonctions pulmonaire, cardiaque et thyroïdienne, qui permettront d'effectuer un meilleur suivi en cas de toxicités ultérieures occasionnées

par la chimiothérapie (surtout la doxorubicine et la bléomycine) ou la radiothérapie. Près de la moitié des experts du Québec consultés prescrivent des tests de fonction respiratoire avant d'entreprendre les traitements, près du tiers d'entre eux les prescrivent seulement si le patient est fumeur ou s'il souffre d'une maladie pulmonaire connue et environ le sixième les prescrivent dans l'une de ces deux situations seulement si une radiothérapie médiastinale est prévue (rencontre de consensus). En raison du risque d'infertilité associé à la chimiothérapie et à la radiothérapie pelvienne, il est également important d'aborder les mesures de préservation de la fertilité avec les patients en âge de procréer. Enfin, un soutien psychologique et des mesures pour la prévention de complications ultérieures, comme la vaccination contre la grippe et le soutien à l'arrêt du tabagisme chez les fumeurs, doivent aussi être offerts aux patients.

Sommaire des procédures prétraitement recommandées par divers organismes

Procédure	Recommandation/indication	Source (organisme)
Test de grossesse ¹	Chez les femmes en âge de procréer ou à risque	AHS, ESMO, HAS, LFI, NCCN [39-42, 82]
Sérologie	VIH, en présence de facteurs de risque ou d'une présentation atypique de la maladie	AHS [82]
	VHB, VHC et VIH, tous les patients	ESMO, HAS, LFI [39, 40, 42]
	VIH, encouragé	NCCN [41]
Dosage de la TSH	Si une irradiation cervicale est prévue	HAS [39]
Tests de fonction pulmonaire	Si une CT avec la bléomycine est envisagée	AHS, HAS [39, 82]
	Pour tous les patients	ESMO, LFI [40, 42]
	Avant un Tx avec ABVD ou BEACOPP	NCCN [41]
Tests de fonction cardiaque	Avant un Tx avec une anthracycline ou avant une CT à haute dose (particulièrement chez les patients qui ont > 50 ans ou ayant un antécédent d'hypertension ou une maladie cardiopulmonaire)	AHS [82]
	Pour tous les patients	ESMO, LFI [40, 42]
	Avant un traitement avec la doxorubicine	HAS, NCCN [39, 41]
Préservation de la fertilité/ consultation en clinique de fertilité	Pour tous les patients en âge de procréer si l'infertilité est un risque potentiel de la thérapie	ASCO ² [98]
	Référer les patients qui désirent avoir recours à la préservation de la fertilité à des spécialistes	
	Référer les patients à des services psychosociaux s'ils vivent de la détresse associée à l'infertilité potentielle	
	Hommes chez qui une CT ou une RT pelvienne est envisagée	AHS, NCCN [41, 82]
Soutien psychologique	Femmes préménopausées chez qui une RT pelvienne est envisagée	ESMO, HAS, LFI [39, 40, 42]
	Pour les patients jeunes en âge de procréer	
	Offrir à tous ou si jugé utile	AHS, NCCN [41, 82]
Vaccination	Si une splénectomie ou une RT à la rate est envisagée : vaccination contre pneumocoque, méningocoque et influenza	AHS [82]
	Doit être conforme aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques préconisées par le Haut Conseil de la santé publique	HAS [39]
	Si splénectomie envisagée : vaccination contre pneumocoque, méningocoque et <i>haemophilus influenzae</i>	LFI [42]
	Vaccination annuelle contre l'influenza	NCCN [41]
Consultation pour arrêt du tabagisme	Si une RT à la rate est envisagée, vaccination contre pneumocoque, méningocoque et <i>haemophilus influenzae</i>	
	Pour tous les fumeurs	AHS, HAS, LFI, NCCN [39, 41, 42, 82]

AHS: Alberta Health Services; ASCO: American Society of Clinical Oncology; CT: chimiothérapie; ESMO: European Society for Medical Oncology; HAS: Haute Autorité de Santé; LFI: Lymphoma Forum of Ireland; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; RT: radiothérapie; TSH: thyroïdostimuline; Tx: traitement; VHB: virus de l'hépatite B; VHC: virus de l'hépatite C; VIH: virus de l'immunodéficience humaine.

1. À faire aussi avant la planification de la radiothérapie.

2. Dans son guide sur la préservation de la fertilité chez les patients atteints d'un cancer, l'ASCO présente une longue série de recommandations générales et particulières [98]. Le présent tableau ne fait mention que de quelques recommandations d'ordre général.

LYMPHOME DE HODGKIN CLASSIQUE (LH)

(Voir aussi [Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire](#))

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[LH de stade limité](#)

[LH de stade IIB *bulky* ou extralymphatique](#)

[LH de stade avancé](#)

LH DE STADE LIMITÉ

Le traitement standard de première intention recommandé pour un LH de stade limité favorable ou défavorable est une thérapie à modalités combinées consistant en une chimiothérapie ABVD suivie d'une radiothérapie de type ISRT (*involved site*). Le nombre de cycles d'ABVD et la dose de radiothérapie sont déterminés en fonction de la classification pronostique favorable ou défavorable des LH de stade limité. Parfois, les caractéristiques cliniques du patient (âge, sexe, stade clinique) ainsi que le nombre et la localisation des aires atteintes justifient une approche sans radiothérapie, voire adaptée au LH de stade avancé (certains cas de LH de stade limité défavorable). L'emploi de la radiothérapie seule n'est pas recommandé chez les patients atteints d'un LH classique de stade limité admissibles à la chimiothérapie. Le traitement d'un LH nodulaire à prédominance lymphocytaire peut différer du traitement d'un LH classique pour certains stades cliniques et groupes de risque pronostique

(voir la section [Traitement de première intention d'un LH nodulaire à prédominance lymphocytaire](#)).

Les études cliniques chez les patients de stade limité visent actuellement à définir des modalités thérapeutiques moins agressives permettant de réduire la toxicité à long terme tout en maintenant un taux de survie élevé et une faible incidence de rechutes ou de résistance au traitement (voir la section [Risque de complications tardives chez les survivants à un LH](#)). Les avenues explorées incluent la réduction du nombre de cycles de chimiothérapie, l'utilisation de régimes de chimiothérapie moins toxiques, ainsi que la [réduction des champs d'irradiation et doses prescrites](#), voire même l'omission complète de la radiothérapie, et le choix de la technique de radiothérapie et des technologies associées. Une autre avenue consiste à adapter l'approche thérapeutique selon la réponse en cours de traitement [86, 99-102].

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[La thérapie à modalités combinées comme standard de pratique pour le traitement du LH de stade limité](#)

[LH de stade limité favorable](#)

[LH de stade limité défavorable](#)

[LH de stade clinique IIB *bulky* ou extralymphatique](#)

[LH de stade limité avec atteinte infra-diaphragmatique](#)

La thérapie à modalités combinées comme standard de pratique pour le traitement du LH de stade limité

Les thérapies à modalités combinées sont le standard de pratique pour le traitement de première intention d'un LH de stade limité favorable. Les données probantes disponibles ont montré que la combinaison de la chimiothérapie à la radiothérapie est plus efficace que la radiothérapie seule pour le contrôle tumoral d'un LH de stade limité. Comparativement à la radiothérapie seule employée historiquement, la combinaison de la chimiothérapie et de la radiothérapie permet un contrôle tumoral supérieur chez les patients atteints d'un LH localisé, tout en permettant de réduire la taille des champs de radiothérapie (voir la section [Radiothérapie](#)) [86, 102].

Trois méta-analyses d'études *randomisées* menées au cours des cinq dernières décennies ont comparé les thérapies à modalités combinées par rapport à la radiothérapie seule en traitement de première intention d'un LH de stade limité (tableau suivant) [103-105]. Trois études *randomisées* spécifiques au LH de stade limité favorable ont été publiées ultérieurement (voir la section [Traitement standard : chimiothérapie ABVD et radiothérapie, en modalité combinées](#) pour un LH de stade limité favorable). Certaines des thérapies évaluées dans les méta-analyses décrites ici ne sont plus administrées de nos jours. Néanmoins, nonobstant l'hétérogénéité des protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie employés, les résultats ont montré que les thérapies à modalités combinées réduisent de plus de la moitié la probabilité de progression par rapport à la radiothérapie seule chez les patients atteints d'un LH de stade limité, indépendamment de la classification pronostique favorable ou défavorable

de la maladie. Toutefois, seule la méta-analyse la plus récente, publiée par Franklin et coll. en 2005, a démontré un avantage de survie globale significatif associé aux thérapies à modalités combinées. Par ailleurs, Franklin et coll. n'ont pas observé de différence significative entre les thérapies à modalités combinées et la radiothérapie seule en ce qui a trait au risque global de néoplasies secondaires chez les patients traités pour un LH de stade limité. Cependant, l'analyse des données en fonction du type de cancer secondaire (leucémie myéloïde aiguë et syndromes myélodysplasiques, tumeurs solides ou lymphomes non hodgkiniens) indique que les thérapies à modalités combinées réduisent le risque de développer un LNH comparativement à la radiothérapie seule. Les auteurs ont toutefois souligné une incertitude quant à l'ampleur de l'effet, en raison du large intervalle de confiance.

Résultat des méta-analyses comparant les thérapies à modalités combinées à la radiothérapie seule chez les patients atteints d'un LH de stade limité

Méta-analyse	Patients	Survie sans progression ¹ (CT+RT vs RT seule)	Survie globale ¹ (CT+RT vs RT seule)	Risque de néoplasies secondaires ¹ (CT+RT vs RT seule)
Franklin et coll., 2005 [103] (Cochrane Collaboration) 15 études (1966-1998 ²) n = 3 054	Stade I-II favorable et défavorable	OR = 0,46 (IC 95 % : 0,40-0,53) p < 0,00001, I² = 76 %	OR = 0,71 (IC 95 % : 0,60-0,85) p < 0,0001, I² = 49 %	Global : OR = 0,84 (IC 95 % : 0,66-1,06), p = 0,14, I ² = 22 % LMA/SMD : OR = 1,55 (IC 95 % : 0,78-3,07), p = 0,21, I ² = 0 % TS : OR = 0,83 (IC 95 % : 0,63-1,09), p = 0,18, I ² = 22 % LNH : OR = 0,46 (IC 95 % : 0,22-0,94), p = 0,03, I² = 11 %
Specht et coll., 1998 [104] 15 études (1967-1988 ²) n = 1 914	Stade I-II favorable et défavorable	10 ans : OR = 0,47 (σ ± 0,07) p < 0,00001, χ² = 20,2	10 ans : OR = 0,92 (σ ± 0,09) p > 0,01, χ ² = 18,0	n.d.
Shore et coll., 1990 [105] 9 études (1975-1986 ³) n = 2 239	Stade I-II favorable et défavorable	12 ans : HR = 0,303 (IC 95 % : n.d.) p < 0,01	12 ans : HR = 1,02 (IC 95 % : n.d.) p = n.s.	n.d.

σ : écart type; CT : chimiothérapie; HR : rapport de risque instantané (*hazard ratio*); I² : test du I-carré d'hétérogénéité; LMA/SMD : leucémie myéloïde aiguë et syndromes myélodysplasiques; LNH : lymphome non hodgkinien; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; n.s. : non significatif; OR : rapport des cotes (odds ratio); SSP : survie sans progression; RT : radiothérapie; TMC : thérapies à modalités combinées; TS : tumeurs solides; vs : versus; χ² : test du Chi-carré d'hétérogénéité.

1. Rapport des cotes ajusté selon la méthode de Peto; la méthode de Peto est fondée sur un modèle statistique à effets fixes, c'est-à-dire ne tenant compte que de la variabilité intra-étude dans l'évaluation du degré d'incertitude (intervalle de confiance) de l'effet combiné des études.

2. Période de recrutement des études;

3. Période de publication des études.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

3.3

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION

Trois études *randomisées* évaluant les protocoles de thérapies à modalités combinées par rapport à la radiothérapie seule en traitement de première intention ont été publiées à une date ultérieure à celle de la méta-analyse de Franklin et coll., parue en 2005 (tableau ci-dessous). Ces études ont toutes inclus des patients atteints d'un LH de stade limité favorable. Après un suivi de 7 à 10 ans, la thérapie à modalités combinées a permis d'augmenter les taux de survie sans événement ou d'absence d'échec au traitement de 10 % à 25 % comparativement à la radiothérapie seule [86, 106, 107]. Dans l'étude HD7 du GHSG, Engert et coll. ont associé le taux élevé d'absence d'échec au traitement par modalités combinées principalement à la diminution marquée du taux de rechute (20 % inférieur) comparativement au groupe radiothérapie seule [107]. Des taux de rechute moins élevés ont également été observés dans les deux autres études (14 % et 27 % inférieurs) [86, 106]. Par contre, aucune des études n'a rapporté d'effet significatif sur le taux de réponse complète, et seul Fermé et coll. ont observé une augmentation significative de la survie globale après le traitement à modalités combinées comparativement à la radiothérapie seule.

Seuls Engert et coll. ont rapporté des cas de toxicité aiguë liée aux traitements. Les taux de toxicité aiguë sévère (grades 3 et 4) pendant la radiothérapie ont été similaires entre les cohortes et ils n'ont globalement pas augmenté lorsqu'ils étaient précédés d'une chimiothérapie ABVD. Les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes traitement combiné et radiothérapie seule ont été la nausée (5,4 % contre 3,3 %), la toxicité au niveau du pharynx (1,9 % contre 3,0 %) et de l'œsophage (1,2 % contre 2,6 %) ainsi que la leucopénie (0,8 % contre 2,6 %). Les effets indésirables

précoces sévères les plus fréquents après la chimiothérapie ABVD ont été la leucopénie (11,4 %), l'alopécie (10,6 %) et les nausées (5,0 %). Globalement, les taux de décès liés au traitement ont été de $\leq 1,5$ %; 7 patients sont décédés des suites du traitement par modalités combinées contre 9 patients traités par la radiothérapie seule. La probabilité cumulée de développer des néoplasies secondaires à 10 ans a été similaire entre les cohortes dans les études de Noordijk et coll. et de Fermé et coll. (2,9-3,2 % contre 2,3-3,4 %, $p =$ non disponible et 0,75). Les taux de néoplasies secondaires après un suivi médian de 7 ans n'ont pas été significativement différents entre les cohortes dans l'étude de Engert et coll. (5,7 % versus 6,8 %, $p = 0,52$). Selon certains auteurs, les modalités de radiothérapie à champs plus restreints employées de nos jours pourraient vraisemblablement causer moins de toxicité aiguë et tardive [100, 108].

Études randomisées comparant les thérapies à modalités combinées à la radiothérapie seule

Étude (suivi médian)	Patients ¹	Intervention ²	Réponse complète ³ (CT+RT vs RT seule)	Taux de rechute ⁴ (CT+RT vs RT seule)	SSE ⁵ (CT+RT vs RT seule)	Survie globale (CT+RT vs RT seule)
Engert et coll., 2007 [107] Étude GHSG HD7 (87 mois) n = 627	Stade I-II favorable (GHSG)	A) CT: ABVD x 2 cycles EFRT, 30 Gy + IFRT, 10 Gy B) EFRT, 30 Gy + IFRT, 10 Gy	93,9 % vs 94,6 % p = n.d.	3 % vs 23 % p = n.d.	*7 ans: 88 % vs 67 % p < 0,0001	7 ans: 94 % vs 92 % p = 0,43
Fermé et coll., 2007 [86] Étude EORTC-LYSA H8-F (92 mois) n = 542	Stade I-II favorable (EORTC-LYSA) supra-diaphragmatique	A) CT: MOPP-ABV x 3 cycles IFRT, 36-40 Gy B) STNI, 36-40 Gy	79 % vs 73 % p = 0,02 RC+RCnc : 95 % vs 93 %	2 % vs 29 % p < 0,001	*5 ans: 98 % vs 74 % *10 ans: 93 % vs 68 % p < 0,001	5 ans : 99 % vs 94 % 10 ans: 97 % vs 92 % p = 0,001
Noordijk et coll., 2006 [106] Étude EORTC-LYSA H7-F (105 mois) n = 333	Stade I-II favorable (EORTC-LYSA) supra-diaphragmatique	A) CT: EBVP x 6 cycles IFRT, 36-40 Gy B) STNI, 36-40 Gy	91 % vs 94 % p = n.s.	10 % vs 24 % p = n.d.	*10 ans: 88 % vs 78 % p = 0,0113	*10 ans: 92 % vs 92 % p = 0,79

ABV: doxorubicine, bléomycine et vinblastine; ABVD: doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; CT: chimiothérapie; EBVP: épirubicine, bléomycine, vinblastine et prednisone; EORTC-LYSA: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Lymphoma Study Association; EFRT: *extended field radiotherapy*; fx: fraction; GHSG: German Hodgkin Study Group; Gy: Gray; IFRT: *involved field radiotherapy*; MOPP: méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone; n: nombre de patients; n.d.: non disponible; n.s.: statistiquement non significatif; RC: réponse complète; RCnc: réponse complète non confirmée; RT: radiothérapie; SP-K: statut de performance de Karnofsky; SSE: survie sans événement; STNI: irradiation ganglionnaire subtotale (*subtotal nodal*); vs: versus.

*Objectif primaire de l'étude.

1. L'étude HD7 du GHSG incluait des patients atteints d'un LH (histologie classique ou nodulaire à prédominance lymphocytaire [14 %]) de stades cliniques I-II (A ou B) n'ayant aucun des facteurs de risque suivants: 1) VS $\geq$ 50 mm/h si A ou VS $\geq$ 30 mm/h si B; 2) $\geq$ 3 aires ganglionnaires atteintes; 3) masse médiastinale *bulky* (RMT > 0,33); 4) atteinte extralymphatique; et 5) atteinte splénique volumineuse (infiltrations diffuses ou > 5 sites focaux). Les études H7-F et H8-F de l'EORTC incluait des patients atteints d'un LH supradiaphragmatique de stades cliniques I-II (A ou B) n'ayant aucun des facteurs de risque suivants: 1) $\geq$ 50 ans; 2) VS $\geq$ 50 mm/h si A ou VS $\geq$ 30 mm/h si B; 3) $\geq$ 4 aires ganglionnaires atteintes; et 4) masse médiastinale *bulky* (RMT > 0,35).
2. Étude H7-F: STNI 40 Gy aux aires ganglionnaires initialement atteintes (y compris la rate) et 36 Gy aux aires ganglionnaires contiguës; étude HD7: EFRT 36 Gy à la rate; étude H8-F: IFRT 36 Gy pour les patients en rémission complète ou 40 Gy pour les patients en rémission partielle, STNI 40 Gy aux aires ganglionnaires initialement atteintes et 36 Gy aux aires ganglionnaires contiguës.
3. Les études H7-F et HD7 ne spécifient pas si les réponses complètes non confirmées (comportant des anomalies radiologiques persistantes non expliquées) sont cumulées dans le calcul du taux de réponse complète.
4. La rechute était définie comme la réapparition de lésions initiales ou de symptômes B, ou l'apparition de nouvelles lésions suivant une période de rémission complète de plus de 3 mois.
5. L'étude HD7 emploie l'absence d'échec au traitement (AET) comme objectif primaire au lieu de la SSE. La définition d'un événement constituant un échec au traitement selon l'étude HD7 est identique à la définition d'un événement selon l'étude H8-F: progression en cours de thérapie, absence de rémission complète à la fin du protocole de traitement, rechute ou décès (toutes causes confondues). La définition d'un événement dans l'étude H7-F n'inclut pas l'absence de rémission complète à la fin du protocole de traitement.

Résultats en gras: résultats statistiquement significatifs.

LH DE STADE LIMITÉ FAVORABLE

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Protocoles de chimiothérapie pour le traitement du lymphome de Hodgkin de stade limité favorable](#)

[Traitement standard : chimiothérapie ABVD et radiothérapie, en modalités combinées](#)

[Autre option de traitement : chimiothérapie ABVD, en modalité simple, selon une approche adaptée à la réponse](#)

[Recommandations des guides de pratique clinique et consensus d'experts](#)

Protocoles de chimiothérapie pour le traitement du lymphome de Hodgkin de stade limité favorable**Protocole de chimiothérapie ABVD**

Le protocole ABVD est la chimiothérapie de référence au Québec pour le traitement de première intention des LH de stade limité favorable. L'inclusion de l'ABVD dans la pratique pour le traitement d'un LH de stade limité favorable découle des résultats obtenus dans le cadre d'études *randomisées* chez des patients de stades limité défavorable et avancé. Dès 1975, des études *randomisées* ont démontré que l'ABVD permet un contrôle tumoral égal ou supérieur à celui obtenu avec les protocoles à base d'agents alkylants administrés historiquement (MOPP⁷ ou COPP, alternance MOPP- ou COPP-ABV[D], etc.) tout en facilitant l'adhésion au traitement (administration

⁷ La méchloréthamine, l'un des agents de chimiothérapie inclus dans le protocole MOPP, n'est plus commercialisé au Canada depuis novembre 2011.

de la totalité des cycles de chimiothérapie et/ou > 80 % des doses d'agents thérapeutiques et radiothérapie, s'il y a lieu) et en étant mieux toléré par les patients (voir les sections [Protocole de chimiothérapie standard: ABVD](#) pour le LH de stade limité défavorable et [Comparaison entre l'ABVD et les chimiothérapies d'association à base d'agents alkylants](#) pour le LH de stade avancé) [109-114]. La première étude prospective (phase II, un bras) ayant évalué l'ABVD pour traiter un LH de stade limité favorable a été publiée par Rueda Dominguez et coll. en 2004 [115]. Une cohorte de 95 patients ont été traités avec 6 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie de 36 à 45 Gy localisée aux sites résiduels ainsi qu'au médiastin et aux fosses supraclaviculaires advenant une atteinte *bulky*. Le taux de réponse complète (confirmée ou non) a été de 94 % à la fin du traitement systémique. Après un suivi de 7 ans, le taux de survie sans progression a été de 84 % (favorable contre défavorable : 88 % contre 82 %, valeur p non significative, n = 49 et 46) et le taux de survie globale a été de 96 % (favorable contre défavorable : 100 % contre 93 %, valeur p non significative, n = 49 et 46). Un patient (1 %) a souffert de toxicité pulmonaire de grade 3 et 63 patients (66 %) ont souffert de neutropénie de grade ≥ 3 . Aucune complication cardiaque n'a été observée pendant le traitement.

Bien que la bléomycine et la doxorubicine puissent induire des complications pulmonaires et cardiovasculaires, respectivement, des études *randomisées* menées chez des patients de stade limité défavorable et avancé ont montré que l'incidence des complications pulmonaires n'était pas significativement différente entre l'ABVD et les autres protocoles de chimiothérapie administrés (7-25 % contre 2-31 % p = 0,06-0,34) [111-114]. Ces études ont aussi rapporté que l'ABVD cause significativement moins

de neuropathies, de cas de toxicité hématologique et, par le fait même, d'infections que les protocoles MOPP et MOPP-ABVD. De plus, l'ABVD n'entraîne généralement pas une infertilité permanente (< 20% contre > 70% d'infertilité permanente avec MOPP) et il n'est pas associé aux risques de complications tardives secondaires décrits pour les agents alkylants, notamment la leucémie myéloïde aiguë et les syndromes myélodysplasiques [110, 112, 116-118].

Variantes du protocole ABVD : omission de la bléomycine ou de la dacarbazine

Des données rétrospectives de patients atteints d'un LH et souffrant de complications pulmonaires ont suggéré que la cessation de la bléomycine en cours de chimiothérapie n'a pas d'effet délétère sur le contrôle de la maladie et la survie globale (voir la section [Suivis des patients pendant le traitement](#)) [119-122]. Diverses variantes du protocole ABVD ont été développées dans le but de réduire les risques d'effets indésirables précoces et tardifs associés à la chimiothérapie. Les protocoles de remplacement évalués incluent l'EBVMm (épirubicine, bléomycine, vinblastine, méthotexate et méthylprednisolone), l'EBVP (épirubicine, bléomycine, vinblastine et prednisone), l'EVE (épirubicine, vinblastine et étoposide), l'EVAP (étoposide, vinblastine, doxorubicine et prednisone), l'AVG (doxorubicine, vinblastine et gemcitabine) ainsi que des variantes de l'ABVD omettant la bléomycine, la dacarbazine ou les deux (AV, ABV et AVD) ou réduisant la dose de dacarbazine (ABVd). **Toutefois, aucune de ces chimiothérapies n'a permis de maintenir les taux de rémission obtenus historiquement avec l'ABVD (taux de rémission après 2 à 5 ans: 49%**

à 82% contre 73% à > 90% avec l'ABVD, selon le stade clinique et le groupe de risque pronostique) [106, 123-130].

Behringer et coll. ont publié, en 2015, la plus grande étude *randomisée* visant à déterminer si le protocole ABVD pouvait être remplacé par des variantes sans bléomycine et/ou sans dacarbazine pour le traitement de première intention du LH de stade limité favorable⁸ (étude HD13 du GHSG, n = 1 502, tableau suivant) [123]. L'ABVD ou ses variantes (2 cycles) étaient suivies d'une IFRT (*involved field*) de 30 Gy. Après un suivi de 5 ans, les résultats n'ont pas démontré la non-infériorité⁹ de la chimiothérapie sans bléomycine (AVD) par rapport à l'ABVD en ce qui a trait à l'absence d'échec au traitement. Les rechutes ont été plus fréquentes dans le groupe de patients traités avec l'AVD. Les groupes ayant reçu un traitement sans dacarbazine (ABV et AV) ont obtenu des taux d'absence d'échec au traitement et de survie sans progression à 5 ans significativement inférieurs à ceux des groupes ayant reçu la dacarbazine (ABVD et AVD) (valeur p non disponible). Le recrutement de patients dans les groupes ABV et AV a été interrompu prématurément en raison de taux inacceptables de progression, de rechute et de décès (p < 0,05). La survie globale à 5 ans a été similaire entre l'ABVD et les différentes chimiothérapies expérimentales omettant la bléomycine

8 L'étude HD13 du GHSG incluait des patients atteints d'un LH (histologie classique ou nodulaire à prédominance lymphocytaire [7%]) de stades cliniques I-II (A ou B) n'ayant aucun des facteurs de risque suivants : 1) VS ≥ 50 mm/h si A ou VS ≥ 30 mm/h si B; 2) ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes; 3) masse médiastinale *bulky* (RMT > 0,33); et 4) atteinte extralymphatique. L'étude excluait toutefois les patients atteints d'un LH nodulaire à prédominance lymphocytaires de stade IA.

9 Dans l'étude HD13, la marge d'infériorité du HR de 1,72 est basée sur une différence de 6% du taux d'absence d'échec au traitement à 5 ans entre les groupes comparés.

et/ou la dacarbazine (AVD, ABV et AV). Les auteurs ont conclu que l'omission de la dacarbazine réduit l'efficacité du contrôle tumoral, et ils n'ont pas pu exclure la possibilité que l'omission de la bléomycine puisse compromettre le contrôle de la maladie.

Behringer et coll. ont rapporté une diminution significative de la fréquence des cas de toxicité aiguë de grade ≥ 3 avec l'AVD comparativement à l'ABVD (26 % contre 33 %, $p = 0,02$). De plus, les patients ayant reçu une chimiothérapie sans bléomycine (AVD et AV) ont moins souffert de leucopénie que les patients dont le traitement incluait la bléomycine (11-12 % contre 17-18 %). Un seul cas de toxicité pulmonaire aiguë sévère induite par la bléomycine a été répertorié dans l'étude. La réduction globale des cas de toxicité aiguë de grade ≥ 3 notée avec l'AV et l'ABV n'était pas significative (26 % et 28 %, respectivement, contre 32 % avec l'ABVD, valeur p non disponible). Les protocoles de chimiothérapie excluant la dacarbazine (ABV et AV) ont causé moins de nausées et de vomissements que ceux qui l'incluaient (3-4 % contre 8-9 %). Les effets indésirables tardifs dans chacun des groupes n'ont pas été rapportés.

Principaux résultats ayant comparé l'efficacité et l'innocuité des chimiothérapies omettant la bléomycine ou la dacarbazine (AVD, ABV ou AV) par rapport à l'ABVD pour le traitement, en modalités combinées, d'un LH de stade limité favorable dans l'étude HD13 du GHSG¹

Intervention ²	Comparaison ³	Réponse ^{4,5} (variante vs ABVD)	AET à 5 ans*, 5,6 (variante vs ABVD)	SSP à 5 ans ⁵ (variante vs ABVD)	Survie globale à 5 ans ⁵ (variante vs ABVD)
CT: A) ABVD x 2 cycles (n = 566) ³ B) AVD x 2 cycles (n = 571)	AVD vs ABVD	RC: 98,1 % vs 97,2 %	test de non-infériorité: patients qualifiés: 89,2 % vs 93,1 % HR = 1,50 (IC 95 % 1,00-2,26) per protocole: 89,2 % vs 94,0 % HR = 1,72 (IC 95 % 1,11-2,66)	patients qualifiés: 89,6 % vs 93,5 % HR = 1,49 (IC 95 % 0,98-2,26)	patients qualifiés: 97,6 % vs 97,6 % HR = 1,33 (IC 95 % 0,67-2,63)
		Rechute: 7,5 % vs 4,2 %	non concluant (HR ≥ 1,72 non exclu)		
C) ABV x 2 cycles (n = 198) D) AV x 2 cycles (n = 167)	ABV vs ABVD ²	RC: 95,5 % vs 99,0 %	patients qualifiés: 81,4 % vs 92,9 % $\Delta = -11,5$ % (IC 95 % -18,3 à -4,7) HR = 2,06 (IC 95 % 1,21-3,52)	patients qualifiés: 82,1 % vs 93,4 % HR = 1,97 (IC 95 % 1,15-3,38)	patients qualifiés: 94,1 % vs 96,2 % HR = 1,35 (IC 95 % 0,61-2,96)
A, B, C et D: IFRT, 30 Gy	AV vs ABVD ²	Rechute: 13,1 % vs 5,9 %	arrêt prématuré du recrutement²		
		RC: 88,6 % vs 98,8 %	patients qualifiés: 77,1 % vs 92,3 % $\Delta = -15,2$ % (IC 95 % -23,0 à -7,4) HR = 2,57 (IC 95 % 1,51-4,40)	patients qualifiés: 78,9 % vs 92,9 % HR = 2,31 (IC 95 % 1,34-3,96)	patients qualifiés: 98,1 % vs 96,2 % HR = 1,02 (IC 95 % 0,41-2,51)
		Rechute: 16,8 % vs 7,1 %	arrêt prématuré du recrutement²		

Δ : différence de taux entre les groupes; ABV: doxorubicine, bléomycine et vinblastine; ABVD: doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AET: absence d'échec au traitement; AV: doxorubicine et vinblastine; AVD: doxorubicine, vinblastine et dacarbazine; CT: chimiothérapie; fx: fraction; GHSG: German Hodgkin Study Group; Gy: Gray; HR: rapport de risque instantané (*hazard ratio*); IFRT: *involved field radiotherapy*; n: nombre de patients; RC: réponse complète; SSP: survie sans progression; vs: versus.

*Objectif primaire de l'étude.

1 Adapté de l'étude de non-infériorité GHSG HD13 de Behringer et coll., 2015 [123]; n = 1 502. Suivi médian: ABVD = 52 mois, AVD = 55 mois, ABV = 83 mois, AV = 84 mois.

2. Les taux inacceptables de progression, de rechute et de décès (résultant de la maladie ou de la toxicité aiguë des traitements) ont justifié l'arrêt prématuré du recrutement dans les cohortes traitées avec l'AV et l'ABV en septembre 2005 et en février 2006, respectivement (p = 0,03 et 0,02; méthode exacte de Fisher à intervalles bilatéraux).

3. Les groupes AV et ABV ont été comparés au groupe ABVD au moment où la *randomisation* a été interrompue (ABVD: n = 169 et 202 en septembre 2005 et en février 2006).

4. Réponse complète confirmée ou non confirmée (comportant des anomalies radiologiques persistantes non expliquées). Résultats de l'analyse des patients qualifiés.

5. L'analyse des patients qualifiés a été effectuée à partir des patients inclus dans l'analyse en intention de traiter et ne satisfaisant à aucun critère d'exclusion de l'étude.

6. Événements constituant un échec au traitement: progression en cours de thérapie, absence de rémission complète à la fin du protocole de traitement, interruption du traitement, rechute ou décès (toutes causes confondues).

Résultats en gras: interprétation de l'analyse de non-infériorité et modification au protocole de l'étude.

Protocole de chimiothérapie Stanford V

Le protocole de chimiothérapie Stanford V n'est pas utilisé au Québec pour le traitement du LH de stade limité. La méchloréthamine, l'un des agents de chimiothérapie inclus dans ce protocole, n'est plus commercialisée au Canada depuis novembre 2011.

Bien que le protocole Stanford V permette de réduire les doses cumulatives de doxorubicine et de bléomycine comparativement à l'ABVD, son efficacité est tributaire d'une radiothérapie adjuvante appropriée, et à des doses plus élevées qu'après une chimiothérapie ABVD (30-36 Gy contre 20 Gy pour un LH de stade limité) afin de limiter le risque de rechute aux sites initialement atteints [131-133]. Aucune étude *randomisée* n'a comparé les protocoles ABVD et Stanford V (abrégé ou standard) chez des patients atteints d'un LH de stade limité favorable, et les études *randomisées* menées chez des patients de stades avancé et limité défavorable étendu (stade clinique I ou IIA *bulky* et/ou présentant une atteinte extralymphatique) n'ont pas montré d'avantage significatif du protocole Stanford V standard sur le contrôle tumoral, la survie globale et la toxicité par rapport à l'ABVD [93, 132, 134-137].

Seul le NCCN inclut le protocole Stanford V, suivi d'une radiothérapie de 30 à 36 Gy devant débiter 2 à 3 semaines après la fin du traitement systémique, parmi les options de traitement de première intention d'un LH de stade limité [8].

Traitement standard : chimiothérapie ABVD et radiothérapie, en modalités combinées

Le traitement de première intention recommandé pour le LH de stade limité favorable (critères du GHSG) est une chimiothérapie comprenant 2 cycles d'ABVD, suivie d'une radiothérapie (ISRT, 20 Gy), administrée en fractionnement conventionnel (1,8 à 2,0 Gy). La majorité des experts du Québec consultés préconisent cette approche chez les patients atteints d'un LH de stade limité favorable supra-diaphragmatique (rencontre de consensus).

Engert et coll. ont publié, en 2010, une étude pivot qui a mené à la révision à la baisse de l'intensité du traitement de première intention standard du LH de stade limité favorable (étude HD10 du GHSG, tableau suivant). Cette étude a comparé l'efficacité et l'innocuité de 2 cycles d'ABVD à celles de 4 cycles d'ABVD suivis d'une dose d'IFRT de 20 Gy ou 30 Gy chez 1 190 patients atteints d'un LH de stade limité favorable¹⁰ (devis factoriel 2 x 2) [88]. Les taux de réponse complète ont été similaires entre les cohortes comparées. Après un suivi de 5 ans, les résultats des comparaisons indépendantes de l'intensité de la chimiothérapie (2 ou 4 cycles d'ABVD) et des doses de radiothérapie (20 ou 30 Gy) ont démontré la non-infériorité¹¹.

10 L'étude HD10 du GHSG incluait des patients atteints d'un LH (histologie classique ou nodulaire à prédominance lymphocytaire [7,5%]) de stades cliniques I-II (A ou B) n'ayant aucun des facteurs de risque suivants: 1) VS $\geq$ 50 mm/h si A ou VS $\geq$ 30 mm/h si B; 2) $\geq$ 3 aires ganglionnaires atteintes; 3) masse médiastinale *bulky* (RMT > 0,33); et 4) atteinte extralymphatique.

11 Dans l'étude HD10, la marge d'infériorité est définie comme une différence de 7% du taux d'absence d'échec au traitement à 5 ans entre les groupes comparés.

3.3

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION

de 2 cycles d'ABVD et d'une IFRT de 20 Gy en ce qui a trait à l'absence d'échec au traitement. De plus, le traitement de faible intensité (2 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 20 Gy) a aussi été non inférieur au traitement d'intensité élevée (4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy) en ce qui a trait à l'absence d'échec au traitement à 5 ans, à tout le moins dans l'analyse en intention de traiter. Aucun résultat d'analyse de sensibilité *per protocole* n'a été rapporté pour cette comparaison. L'administration de 2 cycles d'ABVD, d'une dose d'IFRT de 20 Gy ou du traitement de faible intensité n'a pas eu d'effet délétère significatif sur la probabilité d'échec au traitement, de progression ou de décès par rapport aux traitements respectifs d'intensité élevée pendant la période de suivi considérée (valeurs HR). Enfin, après un suivi de 8 ans, les taux d'absence d'échec au traitement, de survie sans progression et de survie globale sont demeurés similaires entre les groupes comparés ci-dessus.

Engert et coll. ont rapporté une diminution de la fréquence des effets indésirables sévères précoces (grades 3 et 4) causés par la chimiothérapie parmi les patients ayant reçu 2 cycles d'ABVD par rapport à 4 cycles d'ABVD (33,2% contre 51,7%, $p < 0,001$). Les améliorations les plus importantes après la chimiothérapie de 2 cycles d'ABVD ont concerné l'alopécie (15,2% contre 28,1%), la leucopénie (14,9% contre 23,5%), la nausée (8,7% contre 13,4%) et les infections (1,7% vs 5,1%). Un décès (0,2%) a été attribué à la chimiothérapie parmi les patients traités avec 2 cycles d'ABVD contre 6 décès (1,0%) parmi les patients traités avec 4 cycles d'ABVD. La réduction de la dose d'IFRT à 20 Gy par rapport à 30 Gy a également réduit l'incidence des effets indésirables précoces de grades 3 et 4 (2,9% contre 8,7%,

$p < 0,001$). Plus précisément, les patients ont moins souffert de dysphagie/troubles digestifs (2,9% contre 5,7%) et de mucosite (0,7% contre 3,4%). Les taux de néoplasies secondaires après un suivi médian de 7,5 ans n'ont pas été significativement différents entre les quatre cohortes (3,4-5,7%, $p = 0,59$) ni entre les groupes qui avaient comparé les protocoles de chimiothérapie (2 cycles: 4,7% contre 4 cycles: 4,5%, $p = 0,89$) et de radiothérapie (20 Gy: 4,1% contre 30 Gy: 5,4%, $p = 0,34$). Globalement, les résultats publiés par Engert et coll. permettent de conclure que le traitement avec 2 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 20 Gy n'a pas d'effet négatif sur le contrôle tumoral et qu'il est mieux toléré que le traitement de référence avec 4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy.

Principaux résultats ayant comparé l'efficacité et l'innocuité d'une réduction du nombre de cycles d'ABVD ou de la dose d'IFRT pour le traitement, en modalités combinées, d'un LH de stade limité favorable dans l'étude HD10 du GHSG¹

Intervention	Comparaison	Réponse ²	AET ^{*,3}	SSP	Survie globale
A) CT: ABVD x 4 cycles IFRT, 30 Gy	ABVD, 2 vs 4 cycles (C/D vs A/B)	96,8 % vs 96,5 %	5 ans : 91,1 % vs 93,0 % HR = 1,17 (IC 95 % 0,82-1,67), p = 0,39	5 ans : 91,2 % vs 93,5 % HR = 1,22 (IC 95 % 0,85-1,77) p = 0,28	5 ans : 96,6 % vs 97,1 % HR = 1,02 (IC 95 % 0,61-1,72) p = 0,93
			<u>test de non-infériorité:</u> $\Delta_{\text{idt}} = -1,9\%$ (IC 95 %: -5,2 à +1,4) $\Delta_{\text{pp}} = -2,3\%$ (IC 95 %: -5,6 à +2,9) 2 cycles non inférieur à 4 cycles ($\Delta < 7\%$)		
B) CT: ABVD x 4 cycles IFRT, 20 Gy			8 ans : 85,7 % vs 88,4 %	8 ans : 86,0 % vs 89,1 %	8 ans : 94,4 % vs 94,6 %
C) CT: ABVD x 2 cycles IFRT, 30 Gy	IFRT, 20 vs 30 Gy (B/D vs A/C)	97,4 % vs 99,0 %	5 ans : 92,9 % vs 93,4 % HR = 1,00 (IC 95 % 0,68-1,47), p = 1,00	5 ans : 93,2 % vs 93,7 % HR = 1,01 (IC 95 % 0,68-1,48) p = 0,98	5 ans : 97,5 % vs 97,7 % HR = 0,86 (IC 95 % 0,49-1,53) p = 0,61
D) CT: ABVD x 2 cycles IFRT, 20 Gy			<u>test de non-infériorité:</u> $\Delta_{\text{idt}} = -0,5\%$ (IC 95 %: -3,6 à +2,6) $\Delta_{\text{pp}} = -0,2\%$ (IC 95 %: -3,3 à +2,8) 20 Gy non inférieur à 30 Gy ($\Delta < 7\%$)	8 ans : 88,9 % vs 88,1 %	8 ans : 95,6 % vs 94,9 %
			8 ans : 88,6 % vs 87,8 %		

Principaux résultats ayant comparé l'efficacité et l'innocuité d'une réduction du nombre de cycles d'ABVD ou de la dose d'IFRT pour le traitement, en modalités combinées, d'un LH de stade limité favorable dans l'étude HD10 du GHSG¹ (suite)

Intervention	Comparaison	Réponse ²	AET ^{1,3}	SSP	Survie globale
A) CT: ABVD x 4 cycles IFRT, 30 Gy	D vs A	96,3 % vs 96,3 %	5 ans: 91,2 % vs 92,8 % HR = 1,07 (IC 95 % 0,65-1,77), p = 0,79	5 ans: 91,6 % vs 93,9 %	5 ans: 96,6 % vs 96,9 % HR = 0,85 (IC 95 % 0,41-1,79) p = n.d.
B) CT: ABVD x 4 cycles IFRT, 20 Gy			test de non-infériorité: Δidt = -1,6 % (IC 95 %: -6,3 à +3,1 %) D non inférieur à A (Δ < 7 %)		
C) CT: ABVD x 2 cycles IFRT, 30 Gy			8 ans: 86,5 % vs 88,4 %	8 ans: 95,1 % vs 94,4 %	
D) CT: ABVD x 2 cycles IFRT, 20 Gy			8 ans: 85,9 % vs 87,2 %		

Δ: différence de taux entre les groupes; ABVD: doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AET: absence d'échec au traitement; CT: chimiothérapie; fx: fraction; GHSG: German Hodgkin Study Group; Gy: Gray; HR: rapport de risque instantané (*hazard ratio*); idt: différence entre les taux selon l'analyse en intention de traiter; IFRT: *involved-field radiotherapy*; n: nombre de patients; n.d.: non disponible; pp: différence entre les taux selon l'analyse *per protocole*; RC: réponse complète; SSP: survie sans progression; vs: versus.

*Objectif primaire de l'étude.

1. Adapté de l'étude de non-infériorité GHSG HD10 d'Engert et coll., 2010 [88]; n = 1 370. Suivi médian: AET = 79 mois, survie globale = 91 mois.

2. Réponse complète confirmée ou non confirmée (comportant des anomalies radiologiques persistantes non expliquées).

3. Événements constituant un échec au traitement: progression en cours de thérapie, absence de rémission complète à la fin du protocole de traitement, interruption du traitement, rechute ou décès (toutes causes confondues).

Résultats en gras: interprétation des analyses de non-infériorité.

Autre option de traitement: chimiothérapie ABVD, en modalité simple, selon une approche adaptée à la réponse

La radiothérapie peut entraîner un risque de cancers secondaires et de complications cardiovasculaires et pulmonaires tardives, particulièrement chez les patients jeunes traités pour un LH de stade limité favorable [108, 138-140]. Dans la mesure où la chimiothérapie administrée est curative,

certain patients pourraient voir leur espérance de vie diminuer en raison de complications secondaires consécutives à un traitement incluant la radiothérapie (voir la section [Risque de complications tardives chez les survivants à un LH](#)). Les risques de complications ont toutefois été évalués chez des patients traités avec des champs d'irradiation plus grands et à des doses plus élevées que dans la pratique moderne [100]. L'évaluation de la réponse intermédiaire en cours de traitement est parfois employée pour

repérer les patients candidats à une chimiothérapie en modalité simple, mais d'autres facteurs pronostiques restent à définir [101]. Le lien suivant permet d'accéder à la section abordant la **Valeur pronostique de la TEP intermédiaire**.

Chez certains patients atteints d'un LH de stade limité favorable, une chimiothérapie de 4 cycles d'ABVD, sans radiothérapie, est une option de traitement pouvant être considérée selon les consensus d'experts (NCCN, BCSH) [8, 83, 141]. Toutefois, le recours aux résultats de la TEP/TDM en cours de traitement pour repérer les patients admissibles ne fait pas consensus et il n'est généralement pas recommandé en dehors d'un contexte de recherche clinique. Selon les experts du Québec consultés, l'omission de la radiothérapie pourrait être envisagée dans le plan de traitement de certains patients atteints d'un LH de stade limité favorable montrant une réponse complète selon la TEP/TDM après 2 cycles d'ABVD (rencontre de consensus). Le patient doit alors compléter un total de 4 cycles d'ABVD. Cette décision doit faire l'objet d'une discussion entre le patient, l'hématologue et le radio-oncologue afin de bien mesurer les conséquences possibles de cette décision (risque de rechute et implications d'un traitement de rattrapage; voir ci-dessous). Ces cas doivent idéalement être présentés en comité du diagnostic et du traitement du cancer.

L'étude HD.6, publiée par Meyer et coll. en 2012, a suggéré que le résultat de la TDM après 2 cycles d'ABVD est prédictif de l'issue du traitement d'un LH de stade limité favorable ou défavorable, sans symptômes B ni atteinte bulky [142]. Dans les groupes traités avec la chimiothérapie seule, les

patients en rémission complète (confirmée ou non confirmée) au moment de la TDM intermédiaire ont complété un total de 4 cycles d'ABVD, tandis que les patients ne montrant pas une réponse complète ont reçu un total de 6 cycles d'ABVD. Après un suivi de 12 ans, la survie sans progression a été supérieure parmi les patients en rémission complète après 2 cycles d'ABVD par rapport aux patients qui n'étaient pas en rémission complète (94 % contre 81 %, HR = 0,28 [IC 95 % 0,10-0,83], p = 0,02, n = 69 et 108). La survie globale n'était pas significativement différente entre ces groupes (98 % contre 92 %, HR = 0,17 [IC 95 % 0,02-1,36], p = 0,06). Les résultats (issue du traitement selon le résultat de la TDM intermédiaire) stratifiés en fonction du pronostic favorable ou défavorable de la maladie n'ont pas été présentés.

Omission de la radiothérapie chez les patients de stade limité favorable présentant une réponse complète selon la TEP intermédiaire

Récemment, les études *randomisées* H10-F de l'EORTC-LYSA-FIL et RAPID du NCRI ont évalué si les thérapies à modalités combinées employées pour le traitement d'un LH de stade limité favorable pouvaient être remplacées par une approche omettant la radiothérapie chez les patients montrant une réponse complète selon la TEP ou la TEP/(TDM) (score de Deauville de 1 ou 2) pendant ou à la fin de la chimiothérapie (tableau suivant) [1, 143]. L'étude HD16 du GHSG, présentement enregistrée sur ClinicalTrials.gov (NCT00736320), est en cours pour évaluer l'efficacité de 2 cycles d'ABVD sans radiothérapie par rapport au traitement standard d'un LH de

stade limité favorable¹² (2 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 20 Gy) chez les patients montrant une réponse complète selon la TEP à la fin du traitement systémique.

L'analyse intermédiaire planifiée¹³ chez les patients de l'étude H10-F¹⁴ en rémission complète après 2 cycles de chimiothérapie a montré que la survie sans progression à 1 an est significativement inférieure à la suite d'un traitement avec l'ABVD seul (4 cycles) par rapport à 3 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie de type INRT (*involved-node*) ($p < 0,102$) [1]. Les résultats de l'analyse intermédiaire ont conduit à l'arrêt prématuré du recrutement des patients dans le groupe recevant l'ABVD seul (arrêt pour futilité). Dans l'étude RAPID, les résultats de survie sans progression à 3 ans n'ont pas démontré la non-infériorité¹⁵ de l'omission de l'IFRT chez les patients atteints d'un LH

de stade limité¹⁶ montrant une réponse négative selon la TEP(/TDM) après 3 cycles d'ABVD [143]. La survie globale à 3 ans n'a pas été significativement différente entre les traitements.

Dans les deux études, les taux de rémission des patients montrant une réponse complète selon la TEP ou la TEP(/TDM) intermédiaire ont atteint $> 90\%$ avec tous les traitements (avec ou sans radiothérapie). Cependant, après des suivis médians de 1,1 an et 60 mois, les études H10-F et RAPID ont permis d'observer une augmentation absolue de 3,2-5,1 % des rechutes lorsque la radiothérapie était omise. Les résultats et les conclusions des études H10-F et RAPID (futilité et non-infériorité non démontrée) sont toutefois basés sur un faible nombre d'événements et de courtes périodes de suivi. Globalement, ces études n'ont pas démontré que la désescalade du traitement en fonction du résultat de la TEP ou de la TEP(/TDM) intermédiaire permet aux patients de tirer le même bénéfice qu'avec le traitement combiné de référence. À ce jour, l'omission de la radiothérapie chez les patients de stade limité favorable montrant une réponse complète selon la TEP/TDM demeure donc une approche expérimentale.

12 L'étude HD16 du GHSG (en cours) inclut des patients atteints d'un LH (histologie classique ou nodulaire à prédominance lymphocytaire) de stades cliniques I-II (A ou B) n'ayant aucun des facteurs de risque suivants: 1) $VS \geq 50$ mm/h si A ou $VS \geq 30$ mm/h si B; 2) ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes; 3) masse médiastinale *bulky* (RMT $> 0,33$); et 4) atteinte extralymphatique. L'étude exclut toutefois les patients atteints d'un LH nodulaire à prédominance lymphocytaires de stade IA.

13 Dans l'étude H10-F, l'analyse intermédiaire de futilité a été planifiée selon un devis de supériorité à intervalle unilatéral avec un seuil de signification de 0,102 et un intervalle de confiance ajusté à 79,6 %. Le seuil de signification pour démontrer la futilité a été défini à l'aide de la fonction de dépense de Lan-DeMets, basée sur une erreur α de 0,20. L'intervalle de confiance a été ajusté en fonction du seuil de signification établi pour l'analyse de futilité.

14 L'étude H10-F de l'EORTC incluait des patients atteints d'un LH classique supradiaphragmatique de stades cliniques I-II (A ou B) n'ayant aucun des facteurs de risque suivants: 1) ≥ 50 ans; 2) $VS \geq 50$ mm/h si A ou $VS \geq 30$ mm/h si B; 3) ≥ 4 aires ganglionnaires atteintes; et 4) masse médiastinale *bulky* (RMT $> 0,33$).

15 Dans l'étude RAPID, la marge de non-infériorité est définie comme une différence de 7 % des taux survie sans progression à 3 ans entre les groupes comparés.

16 Selon les critères de l'EORTC, 65,9 % des patients de l'étude RAPID affectées au groupe ne recevant pas une radiothérapie de consolidation présentaient un pronostic favorable par rapport à 64,1 % des patients affectées au groupe recevant une radiothérapie. Lorsque les critères du GHSG étaient appliqués, ces groupes comptaient respectivement 73,9 % et 65,1 % de patients présentant un pronostic favorable.

Études randomisées ayant évalué l'omission de la radiothérapie dans le plan de traitement de première intention d'un LH de stade limité favorable chez des patients présentant une réponse complète selon la TEP ou la TEP(/TDM) intermédiaire

Étude (suivi médian)	Patients	Interventions	Réponse (CT seule vs CT+RT)	Survie sans progression ^{*,1} (CT seule vs CT+RT)	Survie globale (CT seule vs CT+RT)
Raemaekers et coll., 2014 [1] Étude EORTC-LYSA-FIL H10-F Analyse de futilité planifiée (1,1 an) n = 381	Stades I-II favorable (EORTC-LYSA) supra- diaphragmatique: SP-OMS ≤ 3 NPL exclu	CT: ABVD x 2 cycles TEP intermédiaire Si TEP(-): A) CT, ABVD x 1 cycles (total de 3 cycles) INRT, 30 Gy (+ 6 Gy) B). CT, ABVD x 2 cycles (total de 4 cycles)	Réponse intermédiaire: TEP(-) = 85,8% Rechutes: 9 (4,7%) vs 1 (0,5%)	1 an: 94,9% vs 100% HR = 9,36 (IC 95% 2,45-35,73) p = 0,017³ futilité déclarée, car p < 0,102	Aucun décès
Radford et coll., 2015 [143] Étude NCRI RAPID (60 mois) n = 420	Stades IA ou IIA sans atteinte médiastinale <i>bulky</i> NPL exclu	CT: ABVD x 3 cycles TEP(/TDM) intermédiaire ² Si TEP(/TDM)(-): A) IFRT, 30 Gy B) aucun tx additionnel	Réponse intermédiaire: TEP(/TDM)(-) = 74,6% Rechutes: 22 (10,4%) vs 11 (5,3%)	3 ans: IDT: 90,8% vs 94,6% HR = 1,57 (IC 95% 0,84-2,97), p = 0,16 test de non-infériorité: Δ = -3,8% (IC 95% -8,8 à +1,3) non concluant (Δ ≥ 7% non exclu) per protocole: 90,8% vs 97,1% HR = 2,36 (IC 95% 1,13-4,95) p = 0,02 Δ = -6,3% (IC 95% n.d.)	3 ans: IDT: 99,0% vs 97,1% Δ = -3,8% (IC 95% -8,8 à +1,3) HR = 0,51 (IC 95% 0,15-1,68) p = 0,27

Δ: différence de taux entre les groupes; ABVD: doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AET: absence d'échec au traitement; BEACOPP(int): bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone (protocole intensifié); CT: chimiothérapie; EORTC-LYSA: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Lymphoma Study Association – Fondazione Italiana Linfomi; fx: fraction; GHSH: German Hodgkin Study Group; Gy: Gray; HR: rapport de risque instantané (*hazard ratio*); IDT: analyse en intention de traiter; IFRT: *involved field radiotherapy*; INRT: *involved node radiotherapy*; MC: traitement à modalités combinées; n: nombre de patients; NCRI: National Cancer Research Institute; n.d.: non disponible; NPL: histologie nodulaire à prédominance lymphocytaire; n.s.: statistiquement non significatif; RT: radiothérapie; s.o.: sans objet; SP-OMS: statut de performance de l'Organisation mondiale de la santé; TDM: tomodensitométrie; TEP: tomographie par émission de positrons; tx: traitement; vs: versus.

*Objectif primaire de l'étude.

1. Événements constituant une progression: progression, rechute ou décès (toutes causes confondues).

2. La TEP(/TDM) a été faite 2 semaines après le jour 15 du 3^e cycle d'ABVD.

3. La valeur p a été calculée selon la méthode Wald à intervalle unilatéral pour un test de supériorité. L'intervalle de confiance du HR a été ajusté en fonction du seuil de signification de l'analyse intermédiaire de futilité (p = 0,102), lequel a été déterminé à l'aide de la fonction de dépense de Lan-DeMets et basé sur une erreur α de 0,20.

Résultats en gras: résultats statistiquement significatifs, interprétation de l'analyse de futilité, interprétation de l'analyse de non-infériorité.

Recommandations des guides de pratique clinique et consensus d'experts

Les principaux guides de pratique clinique et consensus d'experts consultés indiquent que la thérapie à modalités combinées constitue le standard de traitement pour le LH de stade limité favorable (tableau suivant). Le remplacement de la radiothérapie par 2 cycles d'ABVD additionnels peut être considéré chez certains patients montrant une réponse complète au traitement systémique avec ABVD, en particulier chez les patients jeunes pour lesquels la radiothérapie représente un risque plus important de toxicité tardive. L'omission de la radiothérapie devrait être considérée sur une base individuelle en tenant compte, d'une part, du souhait du patient, et d'autre part, de l'équilibre entre les bénéfices attendus et les risques associés à une telle décision.

Traitement de première intention pour un LH de stade limité favorable

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
NCCN V2.2016 [8]	Un traitement à modalités combinées est préférable chez les patients atteints d'un LH de stade limité favorable. Le protocole de chimiothérapie et la dose d'irradiation dépendent des facteurs pris en considération pour la classification du risque pronostique (critères du NCCN vs GHSG). Les options de traitement à modalités combinées sont les suivantes (recommandations de catégorie 2A, sauf indication contraire) : • Une chimiothérapie comprenant 4 cycles d'ABVD, suivie d'une ISRT de 30 Gy, est préconisée pour le traitement d'un LH de stade IA ou IIA favorable selon les critères du NCCN (recommandation de catégorie 1¹). • Chez les patients satisfaisant de manière stricte aux critères du GHSG pour la classification d'un risque pronostique favorable, une chimiothérapie réduite à 2 cycles d'ABVD, suivie d'une ISRT de 20 Gy, peut s'avérer suffisante (recommandation de catégorie 1¹). • Chez les patients de stade IA ou IIA favorable selon les critères du NCCN, une chimiothérapie comprenant 2 cycles de Stanford V (8 semaines), suivie d'une ISRT de 30 Gy débutant 2 à 3 semaines après la complétion de la chimiothérapie. Une chimiothérapie ABVD en modalité simple pourrait être une option de traitement raisonnable pour un LH de stade limité favorable, en particulier chez les patients jeunes montrant une réponse complète selon la TDM après 2 cycles d'ABVD, ou encore un score de Deauville de 1-3 selon la TEP/TDM après 2 à 4 cycles d'ABVD. Les options de traitement sans radiothérapie sont les suivantes : • Un total de 4 cycles d'ABVD est recommandé dans le cas d'une réponse complète (confirmée ou non) à la TDM après 2 cycles d'ABVD. • Un total de 6 cycles d'ABVD est recommandé en cas de réponse partielle à la TDM après 2 cycles d'ABVD. • Aucun traitement additionnel n'est recommandé chez les patients présentant un score de Deauville de 1-2 à la TEP/TDM après 3 cycles d'ABVD (recommandation de catégorie 2B¹).
ESMO 2014 [141]	• Le traitement standard pour un LH de stade limité favorable est une thérapie à modalités combinées avec 2 à 3 cycles d'ABVD, suivie d'une IFRT de 20 Gy (données probantes de niveau I, recommandation de catégorie A²). Le groupe s'appuie sur le guide de l'ILROG traitant de l'emploi de la radiothérapie moderne pour le traitement du LH pour recommander l'ISRT comme solution de remplacement de l'IFRT, bien que ce volume d'irradiation n'ait pas été évalué dans une étude prospective [100]. • L'omission de la radiothérapie chez les patients de stade limité favorable montrant une réponse complète selon la TEP/TDM intermédiaire n'est pas recommandée en dehors des études cliniques.

Traitement de première intention pour un LH de stade limité favorable (suite)

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
BCSH 2014 [83]	- Le traitement standard pour un LHC de stade limité favorable (critères du GHSG) est une thérapie à modalités combinées avec 2 cycles d'ABVD, suivie d'une IFRT de 20 Gy (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie A [élevé]³). Le remplacement de l'IFRT par l'ISRT ou l'INRT est possible, mais ces approches sont en cours d'évaluation (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie B [modéré]³). - Une chimiothérapie de ≥ 3 cycles d'ABVD en modalité unique est une option de traitement chez certains patients de stade limité (SC IA et IIA) non <i>bulky</i> et montrant une réponse complète au traitement systémique. L'omission de la radiothérapie doit être remplacée par ≥ 1 cycle additionnel d'ABVD et elle doit faire l'objet d'une discussion entre le patient, l'hématologue et le radio-oncologue afin de bien soupeser les risques associés à cette approche (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie B [modéré]³).
HAS 2013 [144] et SFH 2012 [145]	- Le traitement de référence des formes localisées susdiaphragmatiques sans facteur de risque du LHC, définies selon les critères de l'EORTC, repose sur 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. - Une diminution à 2 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. - Une chimiothérapie exclusive n'est pas recommandée pour les formes localisées susdiaphragmatiques sans facteur de risque.

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; BCSH : British Committee for Standards in Haematology; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESMO : European Society for Medical Oncology; GHSG : German Hodgkin Study Group; Gy : gray; HAS : Haute Autorité de Santé; INCa : Institut National du Cancer; IFRT : *involve field radiotherapy*; ILROG : International Lymphoma Radiation Oncology Group; INRT : *involved node radiotherapy*; ISRT : *involved site radiotherapy*; LH : lymphome de Hodgkin; LHC : lymphome de Hodgkin classique; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; SFH : Société Française d'Hématologie; SC : stade clinique; Stanford V : doxorubicine, vinblastine, mechlorethamine, étoposide, vincristine, bléomycine et prednisone; TDM : tomodesitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons; TDM : tomodesitométrie; vs : versus.

1. Sauf indication contraire, toutes les recommandations du NCCN sont de catégorie 2A. Recommandation de catégorie 1 : consensus uniforme des experts du NCCN, fondé sur un haut niveau de données probantes; recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme des experts du NCCN, fondé sur des données probantes plus faibles; recommandation de catégorie 2B : consensus des experts du NCCN (sans désaccord majeur), fondé sur des données probantes plus faibles.
2. Données probantes de niveau I : preuve obtenue au moyen de ≥ 1 essai *randomisé* de puissance élevée sans suspicion de biais (qualité méthodologique élevée) ou au moyen d'une méta-analyse de tels essais sans hétérogénéité démontrée; recommandation de grade A : efficacité basée sur des données probantes fortes ou modérées avec un bénéfice clinique important, fortement recommandé.
3. Selon le système GRADE. Recommandation de catégorie 1 (élevé) : recommandation forte pouvant être appliquée uniformément à la majorité des patients, avec la certitude que les bénéfices surpasseront les risques de l'option considérée; recommandation de catégorie 2 (faible) : suggestion devant être adaptée au cas par cas, sans certitude que les bénéfices surpasseront les risques de l'option considérée; données probantes de niveau A (élevé) : il est très peu plausible que des recherches supplémentaires changent le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet, car les preuves ont été obtenues au moyen d'essais *randomisés* bien conçus; données probantes de niveau B (modéré) : il est plausible que des recherches supplémentaires changent le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet ou modifient l'estimation de l'effet, car les preuves ont été obtenues au moyen d'essais *randomisés* de qualité méthodologique limitée, ou les preuves sont de qualité élevée, mais elles ont été obtenues au moyen d'études observationnelles ou d'études de cas.

LH DE STADE LIMITÉ AVEC ATTEINTE INFRADIAPHRAGMATIQUE

Les patients atteints d'un LH de stade limité infradiaphragmatique représentent de 4 à 13% des cas de LH de stade limité [146, 147]. Le pronostic de contrôle tumoral et de survie globale est généralement moins favorable chez ces patients, notamment en raison de la prévalence accrue de facteurs défavorables concomitants par rapport aux patients présentant une atteinte supradiaphragmatique [148-157]. En effet, la maladie infradiaphragmatique est plus souvent associée à un stade clinique II, à un sous-type histologique moins favorable, à la présence de symptômes B et elle est plus souvent répandue à ≥ 3 aires ganglionnaires (stade limité défavorable). De plus, l'âge médian des patients atteints d'un LH infradiaphragmatique est plus élevé et ceux-ci sont plus souvent de sexe masculin. **Toutefois, la reconnaissance de la valeur pronostique indépendante d'une atteinte infradiaphragmatique ne fait pas consensus.** D'une part, la possibilité que l'atteinte infradiaphragmatique soit en elle-même liée à un moins bon pronostic n'est pas complètement exclue et, d'autre part, les études n'ont pas pu déterminer si un changement de l'approche thérapeutique devrait être préconisé pour ces patients. Les meilleures données probantes disponibles suggèrent que le traitement standard actuel pour les patients de stade limité favorable serait approprié pour ceux du même groupe de risque présentant une atteinte infradiaphragmatique, mais une incertitude subsiste en raison du faible niveau de preuve. Environ la moitié des experts du Québec consultés préconisent le traitement standard actuel pour ces patients (2 cycles d'ABVD suivis d'une ISRT de 20 Gy) (rencontre de consensus). Compte tenu, notamment, de la proximité d'organes

sujets aux complications induites par la radiothérapie, dont les gonades, les autres experts consultés privilégient plutôt d'autres approches telles qu'une chimiothérapie ABVD plus intensive en modalité simple ou encore un traitement dont les modalités sont adaptées selon la réponse en cours de traitement (nombre de cycles d'ABVD, recours à la radiothérapie).

Aucune étude prospective n'a évalué si une présentation infradiaphragmatique constitue en soi un facteur pronostique défavorable, et le nombre restreint de participants présentant cette caractéristique dans les études cliniques limite la capacité à faire des analyses de sous-groupes chez ces patients. Le groupe GHSG inclut les patients présentant une atteinte infradiaphragmatique dans les études cliniques sur le LH de stade limité, tandis que le groupe EORTC-LYSA affecte plutôt ces patients aux études cliniques sur le LH de stade avancé [1, 86-88]. Le NCCN et NCIC-ECOG n'emploient pas ce critère pour la classification pronostique du LH de stade limité (voir la section [Classification pronostique des stades limités selon certains organismes](#)) [8, 85]. Les études rétrospectives évaluant les facteurs pronostiques publiées entre les années 1988 et 1998 ont obtenu des résultats d'analyses multivariées conflictuels attribuables, entre autres, au faible nombre de patients évalués ($n < 100$) et à la disparité des approches thérapeutiques administrées, aujourd'hui considérées comme désuètes [149-152]. En revanche, les deux études rétrospectives les plus récentes, publiées en 2005 et 2006 et comptant le plus grand nombre de patients de stade limité infradiaphragmatique, n'ont pas observé d'association indépendante entre une atteinte infradiaphragmatique et le pronostic [146, 147].

L'étude rétrospective de Darabi et coll., publiée en 2005, a évalué le risque pronostique d'une atteinte infradiaphragmatique chez 44 patients de stade limité favorable et 57 patients de stade limité défavorable parmi les participants aux études HD4 (n = 396) et HD5 (n = 718) du GHSG, respectivement [146]. Les patients de stade limité favorable ont été traités avec une radiothérapie de type EFRT (*extended-field*) de 30 ou 40 Gy, tandis que ceux de stade limité défavorable ont été traités avec une chimiothérapie de 2 cycles à base d'anthracyclines (COPP-ABVD ou COPP-ABVD-IMEP) combinée à une EFRT de 30 Gy. Chez les patients de stade limité favorable, le taux d'échec au traitement dans le cas d'une maladie infradiaphragmatique a été similaire à celui d'une maladie supradiaphragmatique (20,9% vs 20,5% p = 1,0). Toutefois, le groupe de patients présentant une maladie infra-diaphragmatique comptait une proportion significativement plus élevée de patients plus âgés, de sexe masculin, de stade clinique I et de sous-type histologique nodulaire à prédominance lymphocytaire, mais une proportion moins élevée pour le sous-type scléronodulaire. Aucun résultat d'analyse multivariée évaluant l'effet d'une atteinte infradiaphragmatique sur le pronostic n'a été rapporté pour les patients de stade limité favorable. Chez les patients de stade limité défavorable, le taux d'échec au traitement dans le cas d'une maladie infradiaphragmatique a été plus élevé que chez les patients atteints d'une maladie supradiaphragmatique (33% vs 17%, p = 0,0069). Pour cette analyse, le groupe de patients présentant une maladie infradiaphragmatique comptait une proportion significativement plus élevée de patients plus âgés, de sexe masculin, de stade clinique II, souffrant de symptômes B, ayant ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes et de sous-type histologique à cellularité mixte, mais une proportion moins

élevée pour le sous-type scléro-nodulaire. Une analyse multivariée n'a pas montré d'association indépendante significative entre l'atteinte infradiaphragmatique et le pronostic d'échec au traitement chez les patients de stade limité défavorable lorsque les covariables confondantes décrites ci-dessus étaient prises en considération (HR = 1,25 [IC 95 % 0,65-2,40], p = 0,51). La maladie infradiaphragmatique n'a pas influé sur la survie globale dans les deux groupes pronostiques.

L'étude rétrospective de Vassilakopoulos et coll., publiée en 2006, a évalué les caractéristiques cliniques, les facteurs pronostiques et les réponses au traitement de 131 patients atteints d'un LH de stade limité infradiaphragmatique traités avec une chimiothérapie de ≥ 4 cycles à base d'anthracyclines (ABVD, EBVD, MOPP-ABV[D] ou autre) combinée ou non à une IFRT ou à une radiothérapie en Y inversé de 20 à 46 Gy. Les auteurs ont observé une corrélation entre l'atteinte infradiaphragmatique et l'âge (≥ 45 ans, p < 0,001), l'atteinte de ≥ 3 aires ganglionnaires (p = 0,04), l'histologie nodulaire à prédominance lymphocytaire (p < 0,001) et le niveau sérique de β2-microglobuline (p < 0,01) ainsi qu'une corrélation inverse pour l'histologie scléro-nodulaire (p < 0,001). Un sous-groupe comprenant 54 patients a été comparé à 444 patients de stade limité supradiaphragmatique, traités selon les mêmes modalités et dans le même hôpital [147]. Après un suivi de 10 ans, le taux de survie sans événement des patients présentant une atteinte infradiaphragmatique a été similaire à celui des patients présentant une atteinte supradiaphragmatique (82 ± 6% contre 85 ± 2%, p = 0,45), mais les taux de survie globale et de survie spécifique au LH à 10 ans ont été inférieurs (survie globale: 74 ± 8% contre 91 ± 2%, p = 0,0006; survie spécifique au LH : 87 ± 5%

3.3

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION

contre $94 \pm 1\%$, $p = 0,04$). Toutefois, des analyses multivariées ajustées pour l'âge et la présence de symptômes B n'ont pas montré d'association indépendante statistiquement significative entre l'atteinte infradiaphragmatique et le pronostic de survie sans événement ($RR = 1,2$ [IC 95 % 0,6-2,4], $p = 0,68$), de survie globale et de survie spécifique au LH (survie globale: $RR = 1,8$ [IC 95 % 0,9-3,7], $p = 0,11$; survie spécifique au LH: $RR = 1,5$ [IC 95 % 0,6-3,8], $p = 0,41$).

Un abrégé présenté par von Tresckow et coll. au congrès annuel de l'ASH de 2013 a décrit les résultats d'une étude rétrospective ayant évalué le risque pronostique d'une atteinte infradiaphragmatique à l'ère des thérapies modernes (tableau suivant) [148]. Cette évaluation a été effectuée à partir des données prospectives des participants de stade limité favorable et défavorable des études HD13 et HD14 du GHSG, respectivement (voir les tableaux des sections **Variantes du protocole ABVD: omission de la bléomycine ou de la dacarbazine** pour le LH de stade limité favorable et **Traitement standard: chimiothérapie ABVD et radiothérapie, en modalités combinées** pour le LH de stade limité défavorable) [123, 158]. Les résultats ont été stratifiés selon l'intensité plus faible ou plus élevée des traitements administrés, mais pas selon le risque pronostique favorable ou défavorable de la maladie (critères du GHSG). Après un suivi de 5 ans, les taux de survie sans progression et de survie globale ont été significativement inférieurs chez les patients présentant une atteinte infradiaphragmatique par rapport à ceux présentant une atteinte supradiaphragmatique. Dans le sous-groupe de patients ayant reçu un traitement de plus faible intensité, le risque de progression lié à une atteinte infradiaphragmatique a été deux fois plus important, et le risque de mortalité globale, trois fois plus

élevé. Toutefois, cet effet pronostique n'a pas été significatif dans le sous-groupe des traitements d'intensité plus élevée. Les modèles de régression multivariés n'ont toutefois pas été ajustés pour toutes les covariables confondantes.

Des analyses supplémentaires, réalisées à partir des données des patients de stade limité favorable de l'étude HD10 affectés au traitement de référence actuel (2 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 20 Gy; tableau suivant), n'ont pas démontré d'association indépendante significative entre l'atteinte infradiaphragmatique et le pronostic de survie sans progression ou de survie globale. La puissance était toutefois faible et le modèle de régression n'a pas été ajusté pour toutes les covariables confondantes.

Globalement, l'abrégé de von Tresckow et coll. suggère que le risque pronostique défavorable associé à une maladie infradiaphragmatique est inversé lorsque des traitements permettant un contrôle tumoral optimal sont appliqués, notamment avec le traitement de référence actuel pour un LH de stade limité favorable (2 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 20 Gy). Toutefois, leurs analyses ne permettent pas de déterminer si le traitement de référence actuel pour les patients de stade limité défavorable (4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy) inverse aussi l'effet pronostique lié à une atteinte infradiaphragmatique, puisque des patients recevant un traitement reconnu comme sous-optimal étaient aussi inclus dans le même groupe (2 cycles d'ABV, d'AVD ou d'AV suivis d'une IFRT de 30 Gy) [123]. Par ailleurs, une analyse multivariée planifiée dans l'étude HD14 a déterminé qu'une atteinte infradiaphragmatique n'a pas d'effet significatif sur le pronostic des patients de stade limité défavorable ($p > 0,05$; tous les patients inclus, traitement de référence actuel et traitement plus intensif)[158].

Analyses rétrospectives de von Tresckow et coll. (2013) évaluant le risque pronostique associé à un LH avec atteinte infradiaphragmatique chez des patients de stade limité favorable et défavorable [148]

Patients	Caractéristiques (ID vs SD)	Groupes	SSP ¹ (ID vs SD)	Survie globale ¹ (ID vs SD)
			5 ans:	5 ans:
		A) Études HD13 et HD14	80,1 % vs 91,2 %, p < 0,001	91,5 % vs 97,6 %, p = 0,002
	Âge médian : 47 vs 35 ans, p < 0,001		HR = 1,6 (IC 95 % 1,2-2,3) p < 0,01	HR = 2,2 (IC 95 % 1,3-3,7) p = 0,002
Étude GSHG HD13 [123]: Stades I-II favorable n = 1 500 (139 ID [9,3 %])	Patients de sexe masculin : 69,5 % vs 52,1 %, p < 0,001	B) Traitements de plus faible intensité ^{2,3} : HD13: CT: ABV, AVD ou AV x 2 cycles IFRT, 30 Gy HD14: CT: ABVD x 4 cycles IFRT, 30 Gy	HR = 2,1 (IC 95 % 1,4-3,0) p < 0,001	HR = 3,0 (IC 95 % 1,7-5,5) p < 0,001
Étude GHSG HD14 [158]: Stades I-II défavorable n = 1 403 (84 ID [6,0 %])	SP-OMS > 0: 22,4 % vs 15,2 %, p < 0,01 Histologie scléro-nodulaire: 29,7 % vs 55,3 %, p < 0,001	C) Traitements d'intensité plus élevée ^{2,3} : HD13: CT: ABVD x 4 cycles IFRT, 30 Gy HD14: CT: BEACOPP(int) x 2 cycles et ABVD x 2 cycles IFRT, 30 Gy	HR = 1,1 (IC 95 % 0,5-2,3) p = 0,8	HR = 1,3 (IC 95 % 0,5-3,5) p = 0,8

Analyses rétrospectives de von Tresckow et coll. (2013) évaluant le risque pronostique associé à un LH avec atteinte infradiaphragmatique chez des patients de stade limité favorable et défavorable [148] (suite)

Patients	Caractéristiques (ID vs SD)	Groupes	SSP ¹ (ID vs SD)	Survie globale ¹ (ID vs SD)
Étude GHSG HD10 [88] Stades I-II favorable n = 299 (25 ID [8,4 %])	n.d.	CT : ABVD x 2 cycles IFRT, 20 Gy	HR = 1,0 (IC 95 % 0,3-3,2) p = 0,95	HR = 0,8 (IC 95 % 0,1-6,0) p = 0,8

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; BEACOPP(int) : bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone (protocole intensifié); GHSG : German Hodgkin Study Group; Gy : Gray; HR : rapport de risque instantané (*hazard ratio*); ID : infradiaphragmatique; IFRT : *involved field radiotherapy*; n.d. : non disponible; SD : supradiaphragmatique; SSP : survie sans progression; vs : versus.

- Analyses de régression multivariées ajustées pour : 1) groupe A, SSP : âge, sexe; 2) groupe A, survie globale : âge, étude, SP-OMS; 3) groupes B et C, étude HD10 : âge.
- L'étude HD13 a démontré l'infériorité des chimiothérapies ABV ou AV pour le contrôle tumoral d'un LH de stade limité favorable (supradiaphragmatique et infradiaphragmatique), et elle n'a pas pu exclure l'infériorité d'une chimiothérapie AVD comparativement à une chimiothérapie ABVD (voir la section [Variantes du protocole ABVD : omission de la bléomycine ou de la dacarbazine](#)).
- L'étude HD14 a démontré la supériorité d'une chimiothérapie BEACOPP intensifié et ABVD pour le contrôle tumoral d'un LH de stade limité défavorable (supradiaphragmatique et infradiaphragmatique) par rapport au traitement standard avec ABVD seulement, en dépit d'une toxicité plus importante (voir la section [Traitement standard : chimiothérapie ABVD et radiothérapie, en modalités combinées](#) [LH de stade limité défavorable]).

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Compte tenu, notamment, de la proximité d'organes sujets aux complications induites par la radiothérapie, dont les gonades, environ la moitié des experts du Québec consultés (rencontre de consensus) choisissent d'autres approches thérapeutiques que le traitement standard actuel (2 cycles d'ABVD suivis d'une ISRT de 20 Gy) lorsque les patients de stade limité favorable présentent une atteinte infradiaphragmatique. Ces experts privilégient plutôt une chimiothérapie plus intensive comprenant 4 ou 6 cycles d'ABVD, sans radiothérapie. De plus, certains d'entre eux modifient le plan de traitement (chimiothérapie seule ou en modalités combinées) en fonction du résultat de la TEP/TDM après 2 cycles d'ABVD

(voir la section [Autre option de traitement: chimiothérapie ABVD, en modalité simple, selon une approche adaptée à la réponse](#) pour le LH de stade limité favorable).

Le guide de pratique clinique sur la prise en charge de première intention du LH publié par le British Committee for Standards in Haematology (BCSH) recommande de traiter les patients atteints d'un LH de stade limité favorable ou défavorable infradiaphragmatique selon les mêmes approches thérapeutiques que celles employées chez les patients atteints d'un LH de stade limité supradiaphragmatique [83]. Le guide de l'HAS stipule que la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un

LH de stade limité (favorable ou défavorable) infradiaphragmatique est adaptée au cas par cas et qu'elle comprend une phase de chimiothérapie suivie éventuellement d'une radiothérapie [144]. Le NCCN ne mentionne pas d'approche thérapeutique particulière pour un LH de stade limité infradiaphragmatique, et ce critère ne figure pas parmi ceux considérés pour classer la maladie selon le risque pronostique [8].

LH DE STADE LIMITÉ DÉFAVORABLE

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Protocoles de chimiothérapie pour le traitement du LH de stade limité défavorable](#)

[Traitement standard : chimiothérapie ABVD et radiothérapie, en modalités combinées](#)

[Autre option de traitement : chimiothérapie ABVD, en modalité simple](#)

Le lien suivant permet d'accéder à la section abordant la prise en charge des patients atteints d'un [LH de stade clinique IIB bulky ou extralymphatique](#).

Protocoles de chimiothérapie pour le traitement du lymphome de Hodgkin de stade limité défavorable

Protocole de chimiothérapie standard : ABVD

Le protocole ABVD est la chimiothérapie de référence au Québec pour le traitement de première intention du LH de stade limité défavorable. Dès 1975, des études *randomisées* menées chez des patients de stade avancé ont démontré que l'ABVD permet un contrôle tumoral égal ou supérieur à celui obtenu avec les protocoles à base d'agents alkylants

administrés historiquement (MOPP¹⁷ ou COPP, alternance MOPP- ou COPP-ABVD, etc.) en plus de faciliter l'adhésion au traitement, de causer moins d'effets indésirables précoces et tardifs et de ne pas entraîner d'infertilité permanente (voir la section [Comparaison entre l'ABVD et les chimiothérapies d'association à base d'agents alkylants](#) pour le LH de stade avancé) [109-114, 116-118]. Les diverses variantes du protocole ABVD, développées notamment dans le but de réduire les risques d'effets indésirables précoces et tardifs associés à cette chimiothérapie, n'ont pas permis de maintenir les taux de rémission obtenus historiquement avec l'ABVD (taux de rémission après 2 à 5 ans : 49 à 82 % contre > 70 à > 90 % avec l'ABVD, selon le groupe de risque pronostique) [106, 123-130]. Les protocoles de remplacement évalués incluent l'EBVMm, l'EBVP, l'EVE, l'EVAP et l'AVG ainsi que des variantes de l'ABVD omettant la bléomycine, la dacarbazine ou les deux (AV, ABV et AVD) ou réduisant la dose de dacarbazine (ABVd).

Une étude *randomisée* de l'EORTC (H6-U), publiée par Carde et coll. en 1993, a comparé l'efficacité et l'innocuité de 6 cycles d'ABVD par rapport à la chimiothérapie standard de l'époque avec 6 cycles de MOPP, chez 316 patients de stade limité défavorable¹⁸ avec atteinte supradiaphragmatique [112]. Une irradiation en mantelet de 35 Gy a été

17 La méchloréthamine, l'un des agents de chimiothérapie inclus dans le protocole MOPP, n'est plus commercialisée au Canada depuis novembre 2011.

18 L'étude H6-U de l'EORTC incluait des patients atteints d'un LH de stades cliniques I-II (A ou B) supradiaphragmatique ayant ≥ 1 des facteurs de risque suivants : 1) VS ≥ 50 mm/h si A ou VS ≥ 30 mm/h si B; 2) ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes; et 3) atteinte médiastinale *bulky* (RMT > 0,35). Un pourcent des patients présentaient une histologie nodulaire à prédominance lymphocytaire.

3.3

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION

administrée entre le 3^e et le 4^e cycle de chimiothérapie. Le taux de rémission complète à la fin du traitement a été similaire dans les groupes traités avec l'ABVD et le MOPP (98 % contre 96 %, valeur p non significative). Après un suivi de 6 ans, les taux de survie sans progression et de survie sans rechute ont été significativement supérieurs après le traitement avec l'ABVD (survie sans progression : 88 % contre 76 %, $p = 0,01$; survie sans rechute : 90 % contre 79 %, $p = 0,02$). Le taux de survie globale n'a pas été significativement différent (91 % contre 85 %, $p = 0,22$). Les auteurs ont conclu que l'ABVD permet un meilleur contrôle tumoral.

Dans l'étude H6-U, l'ABVD a causé moins d'effets indésirables précoces que le MOPP (32 % contre 39 %), mais les taux de toxicité hématologique ont été similaires (25 % contre 27 %). Néanmoins, l'interruption prématurée de la chimiothérapie en raison de la toxicité hématologique a été moins fréquente parmi les patients traités avec l'ABVD (7 % contre 15 %, valeur p non disponible). La diminution de la capacité vitale pulmonaire ($< 70\%$) a été plus fréquente dans le groupe ABVD (12 % contre 2 %, $p = 0,08$), mais elle est revenue à la normale dans la deuxième année suivant la fin du traitement. Dans le groupe ABVD, 2 décès liés à des complications pulmonaires pendant les premières années de l'étude ont mené à des modifications au protocole de recherche, notamment la réduction de la dose de bléomycine à 6 mg/m², un délai accru entre la chimiothérapie et la radiothérapie ainsi qu'une administration plus précoce des corticostéroïdes et des antibiotiques en cas de médiastinite induite par la radiothérapie. L'ABVD et le MOPP n'ont pas eu d'effet sur la fonction contractile du

ventricule cardiaque gauche. Enfin, deux patients sont décédés d'un cancer secondaire dans chacune des cohortes.

ABVD chez les patients âgés de 60 ans ou plus. Une étude rétrospective de Böll et coll., publiée en 2013, a évalué l'efficacité, l'innocuité et l'adhésion à une chimiothérapie de 4 cycles d'ABVD, suivie d'une IFRT de 20 ou 30 Gy, chez des patients âgés de 60 à 75 ans, dont 49 participants de stade limité défavorable¹⁹ de l'étude HD11 du GHSG [87, 159]. Le taux de violation au protocole ABVD a été comparable entre les patients âgés de ≥ 60 ans et ceux de < 60 ans (4 % contre 2 %, $p \geq 0,05$, $n = 49$ et 654). Toutefois, en raison de retards plus fréquents de traitements dans le groupe ≥ 60 ans (délais totaux moyens : 2,2 semaines contre 1,2 semaine, $p < 0,01$), moins de patients ont maintenu une intensité de la dose relative d'ABVD de $\geq 80\%$ (63 % contre 88 %, $p < 0,001$). Globalement (études HD10 et HD11 combinées), Boll et coll. ont observé une diminution de l'intensité de la dose relative moyenne inversement corrélée avec l'âge des patients (60-64 ans : 87 %; 65-69 ans : 81 %; 70-75 ans : 75 %).

Chez les patients de stade limité défavorable des groupes d'âge ≥ 60 ans et < 60 ans, Boll et coll. ont rapporté des taux de réponse complète de 90 % et 94 % ($p = 0,2$). En excluant les décès sans lien avec la maladie ou la toxicité du traitement, le taux de survie sans progression à 5 ans n'a pas été significativement différent dans le groupe ≥ 60 ans (80,6 % contre 86,8 %, $p = 0,2$).

¹⁹ L'étude HD11 du GHSG incluait des patients atteints d'un LH de stades cliniques I, II (A ou B, sauf IIB bulky ou avec une atteinte extralymphatique) comportant ≥ 1 des facteurs de risque suivants : 1) VS ≥ 50 mm/h si A ou VS ≥ 30 mm/h si B; 2) ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes; 3) atteinte médiastinale bulky (RMT $> 0,33$); et 4) atteinte extralymphatique.

$p = 0,2$), mais le taux de survie au LH à 5 ans a été inférieur (85,1 % contre 96,9 %, $p < 0,001$). Dans le groupe ≥ 60 ans (études HD10 et HD11 combinées), 8 des 15 progressions et rechutes sont survenues chez des patients dont l'intensité de la dose relative d'ABVD était $< 80\%$.

Selon Böll et coll., les patients de stade limité défavorable âgés de ≥ 60 ans ont davantage souffert de toxicité aiguë de grade $\geq 3-4$ que ceux âgés de < 60 ans (grade 3 : 69 % contre 50 %, $p < 0,05$; grade 4 : 18 % contre 7 %, $p < 0,05$), dont la leucopénie (45 % contre 23 %), l'alopécie (37 % contre 30 %), les nausées (16 % contre 15 %), la douleur (10 % contre 1 %), les infections (6 % contre 4 %) et les cas de toxicité cardiaque (6 % contre $< 1\%$). La toxicité aiguë liée au traitement (chimiothérapie ou radiothérapie) a causé davantage de décès dans le groupe ≥ 60 ans (4 % contre $< 1\%$, $p < 0,05$). Enfin, les cancers secondaires ont été plus fréquents parmi les patients âgés ≥ 60 ans et ils ont causé davantage de décès (14 % contre 3 %, $p < 0,01$; décès : 12 % contre 1 %; suivis médians : 85 et 96 mois).

Protocole de chimiothérapie combinant le BEACOPP intensifié et l'ABVD

Le protocole de chimiothérapie BEACOPP intensifié, à base d'agents alkylants, n'est pas utilisé au Québec pour le traitement de première intention du LH de stade limité défavorable. Cependant, les consensus d'experts (NCCN, ESMO, BCSH) considèrent une chimiothérapie comprenant 2 cycles de BEACOPP intensifié et 2 cycles d'ABVD, suivie d'une radiothérapie de 30 Gy, comme une option de traitement pour un LH de stade limité défavorable chez les patients de ≤ 60 ans admissibles à un traitement plus intensif [8, 83, 141]. L'étude HD14, qui n'incluait pas de patients âgés

de > 60 ans, a montré que cette approche thérapeutique réduit le taux de progression et de rechute comparativement au traitement standard (4 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie de 30 Gy), mais au prix d'une toxicité aiguë significativement plus importante, principalement de nature hématologique (voir la section [Traitement standard : chimiothérapie ABVD et radiothérapie, en modalités combinées](#)) [158]. Enfin, l'étude HD17 du GHSG, présentement enregistrée sur ClinicalTrials.gov ([NCT01356680](#)), est en cours pour évaluer si l'INRT de 30 Gy peut être omise chez les patients de stade limité défavorable²⁰ montrant une réponse complète selon la TEP après 2 cycles de BEACOPP intensifié et 2 cycles d'ABVD.

Fonctions gonadiques à la suite des chimiothérapies utilisées pour le traitement du LH de stade limité défavorable

Les données probantes disponibles suggèrent que l'inclusion de 4 cycles d'ABVD ou de la combinaison BEACOPP intensifié et ABVD (2 cycles chacun) dans le plan de traitement du LH de stade limité défavorable ne cause généralement pas l'infertilité féminine, mais qu'elle devance parfois la ménopause chez les femmes traitées après l'âge de 30 ans. En revanche, l'option comprenant 4 cycles d'ABVD entraîne moins souvent une infertilité permanente chez les hommes que l'option combinant 2 cycles de BEACOPP intensifié et 2 cycles d'ABVD.

²⁰ L'étude HD17 du GHSG (en cours) inclut des patients atteints d'un LH de stades cliniques I-II (à l'exception du stade IIB *bulky* et/ou avec une atteinte extralymphatique) ayant ≥ 1 des facteurs de risque suivants : 1) VS ≥ 50 mm/h si A ou VS ≥ 30 mm/h si B; 2) ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes; 3) atteinte médiastinale *bulky* (RMT $> 0,33$); et 4) ≥ 1 atteinte extralymphatique.

Des données concernant la fertilité des femmes et des hommes ayant participé à l'étude HD14 ont été présentées dans 2 analyses rétrospectives subséquentes. Dans la première analyse rétrospective, les données de 263 des 579 patientes âgées de ≤ 45 ans en rémission continue pendant ≥ 1 an (suivi médian de 43 mois) ont suggéré que la fertilité des femmes traitées avec la chimiothérapie standard (4 cycles d'ABVD) ou avec la combinaison BEACOPP intensifié et ABVD (2 cycles chacun) est comparable à celle des femmes allemandes du même groupe d'âge dans la population générale [160]. Plus de 90 % des patientes ont repris un cycle menstruel normal ≤ 12 mois après la fin de ces traitements respectifs (< 30 ans : 100 %). De plus, l'inclusion de 2 cycles de BEACOPP intensifié n'a pas semblé compromettre la capacité des femmes à devenir enceintes, puisque davantage de grossesses ont été répertoriées dans ce groupe (32 grossesses contre 20 grossesses, $p = 0,043$). Par ailleurs, une analyse multivariée a suggéré que l'administration prophylactique de GnRH a contribué significativement à la préservation de la fertilité des patientes de l'étude HD14, indépendamment de la chimiothérapie reçue (OR = 12,87 [IC 95 % non disponible] $p = 0,001$, $n = 117$). En contrepartie, les taux sériques d'hormones antimüllérienne (AMH) et folliculostimulante (FSH) ont suggéré que le BEACOPP intensifié perturbe davantage la réserve ovarienne et les fonctions gonadiques que la chimiothérapie standard (AMH : 0,8-2,2 $\mu\text{g/l}$ contre 0,03-0,9 $\mu\text{g/l}$, $p \leq 0,001$, $n = 257$; FSH [30-45 ans] : 4,4 U/l contre 11,9 U/l, $p \leq 0,001$, $n = 155$). Enfin, indépendamment du traitement administré, environ 3 fois plus de patientes âgées de 30-45 ans ont rapporté des symptômes sévères de ménopause selon l'échelle d'évaluation MRS comparativement à une cohorte de référence représentative des femmes allemandes âgées de 45

à 60 ans (21-25 % contre 8 %, valeur p non disponible, $n = 119$). Toutefois, le suivi court de ces patientes n'a pas permis d'évaluer si ces traitements induisent un taux plus élevé d'insuffisance ovarienne primaire.

La seconde analyse rétrospective, qui incluait les données de 252 hommes de l'étude HD14 en rémission continue pendant ≥ 1 an (suivi médian de 48 mois), a suggéré que l'inclusion de 2 cycles de BEACOPP intensifié (suivis de 2 cycles d'ABVD) compromet la spermatogenèse de manière transitoire ou permanente chez la majorité des hommes [161]. Significativement moins d'hommes sont demeurés fertiles (ratio des hormones inhibine B/FSH $> 23,5$ ng/U) dans le groupe traité avec le BEACOPP intensifié par rapport à la chimiothérapie standard comprenant 4 cycles d'ABVD (fertilité : 25 % contre 50 %, $p < 0,001$). De plus, le rétablissement de la spermatogenèse a été plus long (≥ 4 ans contre 1-2 ans) et, contrairement au groupe ABVD, il est survenu plus fréquemment chez les patients plus jeunes ($p < 0,001$).

Traitement standard : chimiothérapie ABVD et radiothérapie, en modalités combinées

Le traitement de première intention recommandé pour les patients atteints d'un LH de stade limité défavorable (critères du GHSG) est une chimiothérapie comprenant 4 cycles d'ABVD, suivie d'une radiothérapie (ISRT, 30 Gy) administrée en fractionnement conventionnel (1,8 à 2,0 Gy). Cette approche thérapeutique est préférée par les consensus d'experts (NCCN, ESMO, BCSH) par rapport à l'approche du GHSG qui comprend 2 cycles de BEACOPP intensifié et 2 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie de 30 Gy [8, 83, 141]. Toutefois, les caractéristiques cliniques du patient

(âge, sexe, stade clinique) et la localisation des aires atteintes justifient parfois une approche sans radiothérapie (voir la section [Autre option de traitement: chimiothérapie ABVD, en modalité simple](#)), voire une approche adaptée au LH de stade avancé. En accord avec les pratiques du GHSG, les experts du Québec consultés préconisent les modalités thérapeutiques adaptées au LH de stade avancé pour le traitement des patients atteints d'un LH de stade IIB avec une atteinte médiastinale *bulky* et/ou ≥ 1 atteinte extralymphatique (rencontre de consensus).

Le tableau suivant décrit les principaux résultats de trois études *randomisées* ayant évalué le standard de pratique actuel (4 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie de 30 Gy) pour le traitement de première intention d'un LH de stade limité défavorable.

Études *randomisées* ayant évalué l'efficacité de 4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy pour le traitement de première intention d'un LH de stade limité défavorable

Étude ¹ (suivi médian)	Patients ²	Intervention	Réponse complète ³	AET à 5 ans ⁴	SSP à 5 ans ⁵	Survie globale à 5 ans
von Tresckow et coll., 2012 [158] Étude GHSG HD14 (43 mois) n = 1 528	Stades I-II défavorable (GHSG) > 60 ans exclu	CT: A) ABVD x 4 cycles (n = 765) B) BEACOPP(int) x 2 cycles + ABVD x 2 cycles (n = 763) A et B: IFRT, 30 Gy	B vs A: 95,7 % vs 95,0 % p = 0,63 Progression ou rechute: 2,5 % vs 8,4 % p < 0,001	B vs A: 94,8 % vs 87,7 % HR = 0,44 (IC 95 % 0,30-0,66) p < 0,001 B supérieur à A	B vs A: 95,4 % vs 89,1 % HR = 0,45 (IC 95 % 0,30-0,69) p < 0,001	B vs A: 97,2 % vs 96,8 % HR = 1,12 (IC 95 % 0,58-2,16) p = 0,73

Études randomisées ayant évalué l'efficacité de 4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy pour le traitement de première intention d'un LH de stade limité défavorable (suite)

Étude ¹ (suivi médian)	Patients ²	Intervention	Réponse complète ³	AET à 5 ans ⁴	SSP à 5 ans ⁵	Survie globale à 5 ans
IFRT 20 Gy vs 30 Gy						
Eich et coll., 2010 [87] Étude GHSG HD11 (82-91 mois) n = 1 395	Stades I-II défavorable (GHSG)	A) ABVD x 4 cycles IFRT, 30 Gy B) ABVD x 4 cycles IFRT, 20 Gy C) BEACOPP(std) x 4 cycles IFRT, 30 Gy D) BEACOPP(std) x 4 cycles IFRT, 20 Gy	<u>B vs A:</u> 92,8 % vs 94,7 %	<u>B vs A:</u> ⁶ 81,1 % vs 85,3 % HR = 1,39 (IC 95 % 0,98-1,97) p = 0,06 test de non-infériorité: Δ id _t = -4,7 % (IC 95 %: -10,3 à +0,8) non concluant ($\Delta \geq 7\%$ non exclu)	<u>B vs A:</u> 82,1 % vs 87,2 % HR = 1,49 (IC 95 % 1,04-2,15) p = 0,03	<u>B vs A:</u> 93,8 % vs 94,3 % p = n.d.
			<u>D vs C:</u> 94,6 % vs 94,4 %	<u>D vs C:</u> ⁶ 86,8 % vs 87,0 % test de non-infériorité: Δ id _t = -0,8 % (IC 95 %: -5,8 à +4,2) D non inférieur à C ($\Delta < 7\%$)	<u>D vs C:</u> 87,0 % vs 87,9 % p = n.d.	<u>D vs C:</u> 95,1 % vs 94,6 % p = n.d.
			BEACOPP(std) vs ABVD			
			<u>C vs A:</u> 94,4 % vs 94,7 %	<u>C vs A:</u> test de supériorité: 87,0 % vs 85,3 % HR = 0,92 (IC 95 % 0,63-1,34) p = 0,66	<u>C vs A:</u> 87,9 % vs 87,2 % HR = 0,97 (IC 95 % 0,66-1,45) p = 0,90	<u>C vs A:</u> 94,6 % vs 94,3 % p = n.d.
			<u>D vs B:</u> 94,6 % vs 92,8 %	<u>D vs B:</u> test de supériorité: 86,8 % vs 81,1 % p = 0,02 D supérieur à B	<u>D vs B:</u> 87,0 % vs 82,1 % p = n.d.	<u>D vs B:</u> 95,1 % vs 93,8 % p = n.d.
			<u>D vs A:</u> 94,6 % vs 94,7 %	<u>D vs A:</u> test de supériorité: 86,8 % vs 85,3 % HR = 0,88 (IC 95 % 0,60-1,28) p = 0,50	<u>D vs A:</u> 87,0 % vs 87,2 % HR = 0,98 (IC 95 % 0,66-1,46) p = 0,93	<u>D vs A:</u> 95,1 % vs 94,3 % p = n.d.

Études randomisées ayant évalué l'efficacité de 4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy pour le traitement de première intention d'un LH de stade limité défavorable (suite)

Étude ¹ (suivi médian)	Patients ²	Intervention	Réponse complète ³	AET à 5 ans ^{*,4}	SSP à 5 ans ⁵	Survie globale à 5 ans
Noordijk et coll., 2005 (abrégé) [162] Étude EORTC H9-U (suivi médian n.d.) n = 808	Stades I-II défavorable (EORTC) supra- diaphragmatique	CT: A) ABVD x 6 cycles B) BEACOPP(std) x 4 cycles C) ABVD x 4 cycles A, B et C: IFRT, 30 Gy	<u>A vs B vs C:</u> 87 % vs 84 % vs 87 % p = n.d.	<u>A vs B vs C:</u> *SSE à 4 ans: 94 % vs 91 % vs 89 % p = 0,23	–	<u>A vs B vs C:</u> 4 ans: 96 % vs 93 % vs 95 % p = 0,89

Δidt: différence de taux entre les groupes (analyse en intention de traiter); ABVD: doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AET: absence d'échec au traitement; BEACOPP(int/std): bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone (protocole intensifié/standard); CT: chimiothérapie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GHSH: German Hodgkin Study Group; Gy: Gray; HR: rapport de risque instantané (*hazard ratio*); IFRT: *involved field radiotherapy*; n: nombre de patients; n.d.: non disponible; SSP: survie sans progression; vs: versus.

*Objectif primaire de l'étude.

1. L'abrégé présenté par Noordijk et coll. au congrès annuel de l'ASCO de 2005 a décrit les résultats préliminaires de l'étude *randomisée* H9-U de l'EORTC-GELA. L'analyse finale de l'étude H9-U de l'EORTC-LYSA a été soumise pour publication.
2. L'étude H9-U de l'EORTC incluait des patients atteints d'un LH de stades cliniques I-II (A ou B) supradiaphragmatique ayant ≥ 1 des facteurs de risque suivants: 1) ≥ 50 ans; 2) VS ≥ 50 mm/h si A ou VS ≥ 30 mm/h si B; 3) ≥ 4 aires ganglionnaires atteintes; et 4) atteinte médiastinale *bulky* (RMT > 0,35). Les études HD11 et HD14 du GHSG incluait des patients atteints d'un LH de stades cliniques I, II (A ou B, sauf IIB *bulky* ou avec une atteinte extralymphatique) ayant ≥ 1 des facteurs de risque suivants: 1) VS ≥ 50 mm/h si A ou VS ≥ 30 mm/h si B; 2) ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes; 3) atteinte médiastinale *bulky* (RMT > 0,33); et 4) atteinte extralymphatique. Les études HD11 et HD14 comptaient, respectivement, 2,7 % et 1,0 % de patients présentant une histologie nodulaire à prédominance lymphocytaire. Tous les patients de l'étude HD14 avaient ≤ 60 ans.
3. Réponse complète confirmée ou non confirmée (comportant des anomalies radiologiques persistantes non expliquées).
4. La définition d'un événement n'est pas spécifiée dans l'abrégé de l'étude H9-U. La définition d'un événement constituant un échec au traitement selon les études HD11 et HD14 inclut: progression en cours de thérapie, absence de rémission complète à la fin du protocole de traitement, interruption du traitement, rechute ou décès (toutes causes confondues).
5. Pour le calcul de la survie sans progression, les événements suivants étaient considérés dans les études HD11 et HD14: progression en cours de thérapie, rechute ou décès (toutes causes confondues).
6. Dans l'étude HD11, les analyses en intention de traiter comparant l'IFRT de 20 Gy versus 30 Gy ont exclu 44 patients qui n'avaient pas reçu une radiothérapie (n = 682 et 669 pour les comparaisons B vs A et D vs C, respectivement).

Résultats en gras: résultats statistiquement significatifs, interprétation d'analyse de non-infériorité ou de supériorité.

3.3

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION

Globalement, après un suivi de 4 à 5 ans des études H9-U (abrégé) et HD11, aucune différence significative n'a été observée entre le traitement de référence (4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy) et les traitements plus intensifs (6 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy, ou 4 cycles de BEACOPP standard suivis d'une IFRT de 20 ou 30 Gy) en ce qui a trait au contrôle tumoral (taux de réponse complète, absence d'échec au traitement, survie sans progression ou survie sans événement) et à la survie globale [87, 162]. En revanche, l'étude HD11 n'a pas permis de conclure à la non-infériorité²¹ de 4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 20 Gy par rapport au traitement de référence en ce qui a trait à l'absence d'échec au traitement. L'augmentation de la probabilité d'échec à ce traitement moins intensif n'a pas atteint le seuil de signification statistique (suivi médian = 81 mois, $p = 0,06$). Comparativement au traitement de référence, cette réduction de la dose d'IFRT à 20 Gy a augmenté de 4,2 % le taux de rechute (13,5 % contre 9,3 %) et de 50 % la probabilité de progression pendant la période de suivi (suivi médian = 82 mois). Le taux de survie globale à 5 ans a été similaire à celui du traitement de référence. Eich et coll. ont indiqué qu'un effet d'interaction entre la chimiothérapie et la radiothérapie est possible, mais la puissance de l'étude était insuffisante pour le démontrer.

Dans l'étude HD14, von Tresckow et coll. ont conclu qu'après un suivi médian de 43 mois, un traitement plus intensif de 2 cycles de BEACOPP intensifié et 2 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy réduit de plus de moitié le nombre d'échecs au traitement comparativement au traitement de référence (4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy) en raison d'une diminution significative du taux de progression ou de rechute (5,9 % inférieur) [158]. Cependant, la survie globale et le taux de réponse complète

²¹ Dans l'étude HD11, la marge d'infériorité est définie comme une différence de 7 % du taux d'absence d'échec au traitement à 5 ans entre les groupes comparés.

ont été similaires pour les deux traitements. En outre, les résultats d'analyses *post hoc* ont suggéré un bénéfice significatif sur le taux de survie sans progression à 5 ans à la suite du traitement plus intensif dans les sous-groupes de patients présentant une atteinte *bulky* et/ou une vitesse de sédimentation élevée (94,5 % contre 88,0 %, $p < 0,001$, $n = 507$ et 506) et chez ceux atteints d'un LH de stade clinique $\leq$ IIA *bulky* ou IIB (95,5 % contre 85,6 %, $p < 0,001$, $n = 366$ et 378). Par contre, ce bénéfice n'a pas été significatif dans les sous-groupes des patients ne présentant pas les facteurs de risque mentionnés précédemment (96,7 % contre 91,5 %, $p = 0,092$, $n = 298$ et 312) ni chez ceux atteints d'un LH de stade clinique $\leq$ IIA non *bulky* (95,6 % contre 92,6 %, $p = 0,203$, $n = 439$ et 440).

Le tableau suivant décrit les principaux effets indésirables liés à la chimiothérapie dans les études HD11 et HD14. Noordijk et coll. ont observé moins de toxicité liée à l'ABVD comparativement au BEACOPP standard, mais ils n'ont pas rapporté les données dans l'abrégé. Globalement, l'ABVD est mieux toléré, puisqu'il a occasionné de 22 % à 36 % moins de toxicité aiguë de grade ≥ 3 que les traitements incluant BEACOPP standard ou intensifié et, en particulier, 56 % moins de toxicité hématologique aiguë de grade ≥ 3 que la combinaison du BEACOPP intensifié et de l'ABVD. Par ailleurs, les 3^e et 4^e cycles d'ABVD se sont aussi révélés plus toxiques (grade ≥ 3) lorsqu'ils étaient précédés de 2 cycles de BEACOPP intensifié (55,6-58,8 % contre 34,0-34,8 %). Les effets indésirables précoces sévères les plus fréquemment observés à la suite des chimiothérapies avec ABVD, BEACOPP standard ou la combinaison de BEACOPP intensifié et ABVD ont été l'alopécie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie et la nausée. Les taux de décès attribuables à la toxicité des chimiothérapies ont été $\leq 0,6$ % pour tous les traitements. Enfin, les taux de cancers secondaires à 5 ans ont été similaires dans les différents groupes des études HD11 et HD14 (2,0-4,0 %).

Comparaison des principaux effets indésirables précoces des chimiothérapies ABVD, BEACOPP standard ou combinant BEACOPP intensifié et ABVD

Effet indésirable précoce (grade 3-4) ¹	ABVD x 4 cycles vs BEACOPPstd x 4 cycles	ABVD x 4 cycles vs BEACOPPint x 2 cycles + ABVD x 2 cycles
Étude	HD11 [87]	HD14 [158]
• toxicité globale	51,5 % vs 73,8 %, p < 0,001	50,7 % vs 87,1 %, p < 0,001
• toxicité hématologique globale	n.d.	24,0 % vs 80,2 %, p < 0,001
• anémie	0,6 % vs 7,3 %	0,9 % vs 9,0 %
• thrombocytopénie	0,1 % vs 1,6 %	0,1 % vs 21,9 %
• leucopénie	24,9 % vs 38,4 %	23,5 % vs 79,0 %
• infection	3,9 % vs 7,5 %	3,4 % vs 7,3 %
• alopécie	30,6 % vs 58,1 %	23,6 % vs 47,8 %
• nausées	15,1 % vs 8,8 %	13,7 % vs 10,2 %
• douleur	1,9 % vs 3,1 %	3,6 % vs 7,3 %
• toxicité pulmonaire	2,6 % vs 3,2 %	1,5 % vs 1,7 %
Décès liés à la toxicité aiguë de la CT	0,6 % vs 0,4 %	0 % vs 0,52 %

ABVD: doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; BEACOPP(int/std): bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone (protocole intensifié/standard); CT: chimiothérapie; n.d.: non disponible; vs: versus.

1. Échelle de l'Organisation mondiale de la santé.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Globalement, les résultats de ces études suggèrent que le traitement standard actuel pour un LH de stade limité défavorable (4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy) offre le meilleur équilibre entre l'efficacité du contrôle tumoral et le profil d'innocuité comparativement aux traitements plus intensifs évalués, dont ceux incluant le BEACOPP standard. Toutefois, après 4 cycles d'ABVD, une IFRT réduite à 20 Gy pourrait être insuffisante pour assurer le contrôle local optimal d'un LH de stade limité défavorable. Enfin, un traitement d'intensité plus élevée combinant 2 cycles de BEACOPP intensifié et 2 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy offre un contrôle tumoral supérieur au traitement standard, mais au prix d'une toxicité aiguë significativement plus importante, sans bénéfice démontré sur la survie globale pour la période de suivi de l'étude. Cependant, les résultats exploratoires de l'étude HD14 ont soulevé la possibilité que l'efficacité accrue de ce traitement plus intensif se limiterait aux patients présentant certaines caractéristiques plus défavorables (atteinte *bulky*, vitesse de sédimentation élevée ou stade clinique IIB).

Autre option de traitement : chimiothérapie ABVD, en modalité simple

La radiothérapie entraîne un risque de cancers secondaires et de complications cardiovasculaires et pulmonaires tardives, qui peuvent diminuer l'espérance de vie de certains patients (voir la section [Risque de complications tardives chez les survivants à un LH](#)) [108, 138-140]. Comparativement à la radiothérapie utilisée historiquement, la radiothérapie contemporaine (IFRT et maintenant ISRT) permet toutefois de réduire le champ irradié et la dose reçue aux tissus sains [100]. Néanmoins,

selon certaines publications de consensus d'experts (NCCN, BCSH), une chimiothérapie ABVD plus intensive, à modalité unique, peut être une option souhaitable chez certains patients atteints d'un LH de stade limité [8, 83, 141]. L'évaluation de la réponse intermédiaire en cours de traitement est parfois employée pour repérer les patients candidats à une chimiothérapie en modalité simple, mais d'autres facteurs pronostiques restent à définir [101]. Le lien suivant permet d'accéder à la section abordant la [Valeur pronostique de la TEP intermédiaire](#).

Les experts du Québec consultés préconisent parfois un plan de traitement omettant la radiothérapie lorsque les patients atteints d'un LH de stade limité défavorable, sans atteinte médiastinale *bulky*, sont jeunes, de sexe féminin, si ≥ 3 sites sont atteints ou si les sites atteints sont localisés à proximité d'organes particulièrement sujets aux complications induites par la radiothérapie (rencontre de consensus). Le patient doit alors compléter un total de 6 cycles d'ABVD. De plus, le recours aux résultats de la TEP/TDM en cours de traitement pour repérer les patients admissibles à une chimiothérapie seule est parfois envisagé. Toutefois, cette approche basée sur la TEP/TDM est expérimentale et elle n'est généralement pas recommandée en dehors d'un contexte de recherche clinique. La décision d'omettre la radiothérapie doit faire l'objet d'une discussion entre le patient, l'hématologue et le radio-oncologue afin de bien mesurer les conséquences possibles (risque de rechute et implications d'un traitement de rattrapage; voir ci-dessous). Ces cas doivent idéalement être présentés en comité du diagnostic et du traitement du cancer.

À ce jour, aucune étude n'a comparé la chimiothérapie comprenant 6 cycles d'ABVD seul au traitement standard actuel pour un LH de stade limité défavorable (4 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie de 30 Gy). L'étude HD.6 du NCIC-ECOG et l'étude mexicaine B2H031 ont comparé la chimiothérapie ABVD seule (4 ou 6 cycles) et en modalités combinées (2 ou 6 cycles, EFRT 35-38 Gy) chez les patients de stade limité défavorable (tableau suivant) [163, 164]. L'étude 90-44 du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) a aussi évalué l'effet de l'inclusion ou non de la radiothérapie après une chimiothérapie ABVD, mais chez des patients de stade limité, incluant le stade IIIA [165]. Tous les patients de l'étude B2H031 présentaient une atteinte *bulky* ($RMT \geq 0,33$ ou une masse > 10 cm), alors que les études HD.6 et MSKCC#90-44 excluaient ces patients. Dans l'étude HD.6, le nombre total de cycles d'ABVD administrés aux patients affectés au traitement avec l'ABVD seul était modulé selon le résultat de la TDM après 2 cycles de chimiothérapie. Globalement, chez les patients de stade limité défavorable de ces études, les plans de traitement combinant la chimiothérapie ABVD et la radiothérapie ont été associés à un contrôle tumoral (survie sans rechute, survie sans progression) significativement supérieur à celui de l'ABVD en modalité simple, particulièrement chez les patients présentant une atteinte *bulky*.

Études randomisées comparant les thérapies à modalités combinées à la chimiothérapie seule

Étude (suivi médian)	Patients ¹	Interventions	Réponse complète ² (CT seule vs CT+RT)	Contrôle tumoral ³ (CT seule vs CT+RT)	Survie globale ⁴ (CT seule vs CT+RT)
Meyer et coll., 2012 [164] Étude NCIC-ECOG HD.6 (135 mois) n = 276	Stades IA-IIA défavorable (NCIC-ECOG) non <i>bulky</i> et sans atteinte intra- abdominale ou splénique	A) ABVD x 2 cycles TDM intermédiaire: Si TDM(-): ABVD x 2 cycles (total de 4 cycles) Si TDM(+): ABVD x 4 cycles (total de 6 cycles) B) ABVD x 2 cycles STNI, 35 Gy	n.d.	AP à 12 ans: 86 % vs 94 % HR = 3,23 (IC 95 % 1,28-8,13) p = 0,006 SSE à 12 ans: 83 % vs 78 % HR = 0,91 (IC 95 % 0,52-1,59) p = 0,74	*12 ans: 92 % vs 81 % HR = 0,47 (IC 95 % 0,23-0,97) p = 0,04
Straus et coll., 2004 [165] Étude MSKCC#90-44 (11,3 ans) n = 152	Stades I, II et IIIA non <i>bulky</i>	A) ABVD x 6 cycles B) ABVD x 6 cycles EFRT ou IFRT, 36 Gy ⁵	94 % vs 94 % p = n.d.	*AP à 5 ans: IDT: 81 % vs 86 %, p = 0,61 per protocole: p = 0,31	5 ans: IDT: 90 % vs 97 %, p = 0,08 per protocole: p = 0,18
Aviles et Delgado, 1998 [163] Étude B2H031 (11,4 ans) n = 327	Stades I-II <i>bulky</i> supradiaphragmatiques	A) ABVD x 6 cycles B) CT pré-RT: ABVD x 3 cycles EFRT, 35-38 Gy, 2,0-2,5 Gy/fx CT post-RT: ABVD x 3 cycles C) EFRT, 35-38 Gy, 2,0-2,5 Gy/fx	A vs B vs C: 80 % vs 82 % vs 78 % p = n.s.	A vs B vs C: SSR à 12 ans: 48 % vs 76 % vs 42 % p < 0,01	A vs B vs C: 12 ans: 59 % vs 88 % vs 53 % p < 0,01

ABVD: doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AP: absence de progression CT: chimiothérapie; EFRT: *extended field radiotherapy*; fx: fraction; Gy: Gray; HR: rapport de risque instantané (*hazard ratio*); IDT: analyse en intention de traiter; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; n: nombre de patients; NCIC-ECOG: National Cancer Institute of Canada – Eastern Cooperative Oncology Group; n.d.: non disponible; n.s.: statistiquement non significatif; RT: radiothérapie; SSE: survie sans événement; SSR: survie sans rechute; STNI: *subtotal nodal irradiation*; vs: versus.

1. Voir la section [Classification pronostique des stades limités selon certains organismes](#).

2. Réponse complète confirmée ou non confirmée (comportant des anomalies radiologiques persistantes non expliquées).

3. Dans l'étude B2H031, la survie sans rechute a été analysée chez les patients en rémission complète à la fin des traitements. Dans l'étude HD.6, la définition d'un événement incluait: progression, rechute ou décès (toutes causes confondues). Toutefois, les décès ne découlant pas de la maladie n'étaient pas pris en considération dans le calcul de l'absence de progression. Dans l'étude MSKCC#90-44, l'absence de progression incluait les progressions en cours de chimiothérapie et les rechutes, mais elle excluait les décès.

4. Dans l'étude B2H031, la survie globale tenait compte uniquement des décès attribuables au cancer ou associés à la toxicité des traitements.

5. Dans l'étude MSKCC#90-44, l'IFRT a remplacé l'EFRT en décembre 1998.

*Objectif primaire de l'étude.

Résultats en gras: résultats statistiquement significatifs.

3.3

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION

Chez les patients de stades cliniques I-II *bulky* de l'étude B2H031, Aviles et Delgado ont montré que le traitement à modalités combinées accroît de 28% et 29% les taux de survie sans maladie et de survie globale à 12 ans, respectivement, comparativement à l'ABVD seul, même si les taux de réponse complète ont été similaires entre les traitements comparés. La totalité des décès survenus parmi les patients traités avec l'ABVD seul a été attribué à la maladie.

Après un suivi de 12 ans des patients de stade limité défavorable non *bulky* de l'étude HD.6, le taux d'absence de progression a été de 8% inférieur dans le groupe traité avec 4 à 6 cycles d'ABVD en modalité simple par rapport à 2 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie de type STNI (*subtotal nodal irradiation*). En revanche, le taux de survie sans événement n'a pas été significativement différent, tandis que le taux de survie globale a été de 11% supérieur à la suite du traitement avec l'ABVD seul. L'absence de progression excluait les décès non attribuables à la maladie, alors que la survie sans événement les incluait. Pour toute la période de suivi de l'étude, l'ABVD seul a triplé la probabilité de progression, mais ce traitement a réduit de moitié la probabilité de décès par rapport à celui incluant une radiothérapie de type STNI (valeur HR). Cela dit, la majorité des décès dans cette cohorte (ABVD et STNI) ont été attribués à des complications tardives ou ils ont été de nature fortuite (abordé plus loin dans cette section); un nombre similaire de décès découlant de la maladie ou de la toxicité aiguë du traitement sont survenus dans les 2 cohortes (5 décès contre 4 décès).

Chez les patients de stade limité non *bulky* de l'étude MSKCC#90-44, le taux de réponse complète a atteint 94% dans les 2 cohortes. Après un

suivi de 5 ans, les taux d'absence de progression (à l'exclusion des décès) et de survie globale n'ont pas été significativement plus élevés lorsque la chimiothérapie avec 6 cycles d'ABVD était suivie d'une radiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule. Cela dit, la puissance de l'étude était insuffisante pour détecter une différence entre les cohortes de < 20% qui pourrait être cliniquement significative. Ainsi, bien que Straus et coll. n'aient pas démontré la supériorité de l'inclusion d'une radiothérapie après 6 cycles d'ABVD, cette étude ne confirme pas pour autant que les 2 traitements possèdent une efficacité équivalente. De plus, la présence de déséquilibres entre les cohortes rend difficile l'interprétation des résultats : la cohorte traitée avec l'ABVD seul comptait une plus grande proportion d'hommes (49% contre 38%), de sous-type histologique à cellularité mixte (14% contre 7%) et de stade clinique IA (19% contre 9%), mais moins de patients de stade clinique IIA (37% contre 51%). Ces déséquilibres n'auraient toutefois pas influé significativement sur la réponse complète, la survie sans progression et la survie globale d'après les analyses de sous-groupes ($p > 0,23$). Enfin, l'absence de stratification des résultats selon le stade du LH et la classification pronostique ne permet pas de tirer des conclusions concernant les patients de stade limité défavorable.

Aviles et Delgado ont rapporté 2 cas de cancers secondaires dans les cohortes traitées avec l'ABVD seul et en modalités combinées. Dans l'étude HD.6, les cancers secondaires et les complications cardiovasculaires ont été plus fréquents à la suite du traitement avec la radiothérapie STNI comparativement à l'ABVD seul (cancers secondaires: 23 contre 10; complications cardiovasculaires: 26 cas contre 16 cas), en particulier

3.3

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION

chez les patients de stade limité défavorable (19 cancers secondaires et 25 complications cardiovasculaires). Straus et coll. ont rapporté 3 et 5 cas de cancers secondaires dans les groupes traités avec l'ABVD seul ou suivi d'une radiothérapie, respectivement (1 décès par groupe).

Les résultats et les conclusions des études B2H031, HD.6 et MSKCC#90-44 sont basés sur des suivis longs, mais ils ne peuvent pas être généralisés aux traitements modernes. En effet, les traitements à modalités combinées de ces études reposaient sur des champs plus larges (EFRT, STNI) et des doses plus élevées de radiothérapie (35-38 Gy) ainsi que sur un nombre de cycles d'ABVD (2 ou 6 cycles) ne correspondant pas aux standards de pratique modernes pour un LH de stade limité défavorable. L'étude HD.6 a d'ailleurs été interrompue prématurément à la suite de la publication de nouvelles données de l'EORTC, qui confirmaient que les traitements à modalités combinées administrant des champs de radiothérapie plus restreints (IFRT) permettent un contrôle tumoral équivalent ou supérieur à celui obtenu avec la radiothérapie de type EFRT (dont STNI), seule ou en modalités combinées [86, 102, 106, 166]. Meyer et coll. ont indiqué qu'il est très probable que les complications secondaires tardives, plus fréquentes après la radiothérapie de type STNI, soient à l'origine de l'effet délétère observé sur la survie globale dans l'étude HD.6. En effet, 14 des 23 décès rapportés parmi les patients ayant reçu le traitement à modalités combinées ont été attribués à des complications tardives et 5 à des causes de nature fortuite (infection, suicide, noyade, maladie d'Alzheimer, détresse respiratoire, cause inconnue). En comparaison, les complications tardives ont causé 6 des 11 décès documentés dans le groupe traité avec l'ABVD seul. Certains des

cancers secondaires rapportés se sont développés dans des organes qui ne sont plus irradiés de nos jours lors du traitement d'un LH, notamment au niveau de l'appareil urogénital et du tractus gastro-intestinal. Dans l'étude B2H031, la radiothérapie a été administrée entre le 3^e et le 4^e cycle de chimiothérapie plutôt qu'à la fin du traitement systémique.

Omission de la radiothérapie chez les patients de stade limité défavorable présentant une réponse complète selon la TEP intermédiaire

Récemment, les études *randomisées* H10-U de l'EORTC-LYSA-FIL et RAPID du NCRI ont évalué si les thérapies à modalités combinées utilisées pour le traitement d'un LH classique de stade limité défavorable pouvaient être remplacées par une approche omettant la radiothérapie chez les patients montrant une réponse complète selon la TEP ou à la TEP/(TDM) (score de Deauville de 1 ou 2) après 2 ou 3 cycles d'ABVD [1, 143]. Une autre étude du GHSG, présentement inscrite sur ClinicalTrials.gov (HD17, [NCT01356680](#)), est en cours pour évaluer l'efficacité de 2 cycles de BEACOPP intensifié et 2 cycles d'ABVD, sans radiothérapie, par rapport au standard de pratique du GHSG pour le traitement d'un LH de stade limité défavorable²² (2 cycles de BEACOPP intensifié et 2 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy) chez des patients montrant une réponse complète selon la TEP à la fin du traitement systémique.

22 L'étude HD17 du GHSG (en cours) inclut des patients atteints d'un LH de stades cliniques I-II (à l'exception du stade IIB *bulky* et/ou avec une atteinte extralymphatique) ayant ≥ 1 des facteurs de risque suivants : 1) VS ≥ 50 mm/h si A ou VS ≥ 30 mm/h si B; 2) ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes; 3) atteinte médiastinale *bulky* (RMT > 0,33); et 4) ≥ 1 atteinte extralymphatique.

L'analyse intermédiaire planifiée²³ de l'étude H10-U, publiée par Raemaekers et coll. en 2015, comptait 519 patients (74,8%) de stade limité défavorable²⁴ montrant une réponse complète selon la TEP après 2 cycles d'ABVD, dont 207 patients (39,9%) présentant une atteinte médiastinale *bulky* [1]. Chez les patients de stade limité défavorable, la survie sans progression à 1 an a été significativement inférieure à la suite du traitement avec l'ABVD seul (6 cycles) par rapport à 4 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie de type INRT (*involved node*) de 30 Gy (94,7% contre 97,3%, $p = 0,026$). Le remplacement de la radiothérapie par 2 cycles additionnels d'ABVD a plus que doublé la probabilité de progression pendant la période de suivi considérée (HR = 2,42 [IC 80,4% 1,35-4,36]). Les résultats de l'analyse intermédiaire ont conduit à l'arrêt prématuré du recrutement des patients dans le groupe recevant l'ABVD seul (arrêt pour futilité).

Les résultats de l'étude RAPID, publiée par Radford et coll. en 2015, sont détaillés dans le tableau des résultats de la section **Omission de la radiothérapie chez les patients de stade limité favorable présentant une réponse complète selon la TEP intermédiaire** [143]. L'étude a évalué l'effet de l'omission de l'IFRT chez des patients de 16 à 75 ans atteints d'un LH classique de stade clinique IA ou IIA sans masse médiastinale *bulky*, montrant une réponse négative selon la TEP/(TDM) après 3 cycles d'ABVD.

23 Dans l'étude H10-U, l'analyse intermédiaire de futilité a été planifiée selon un devis de supériorité avec un seuil de signification unilatéral de 0,098. L'intervalle de confiance a été ajusté à 80,4% en fonction du seuil de signification établi pour l'analyse de futilité.

24 L'étude H10-U de l'EORTC incluait des patients de 15 à 70 ans atteints d'un LH de stades cliniques I-II (A ou B) supradiaphragmatique ayant ≥ 1 des facteurs de risque suivants : 1) ≥ 50 ans; 2) VS ≥ 50 mm/h si A ou VS ≥ 30 mm/h si B; 3) ≥ 4 aires ganglionnaires atteintes; et 4) atteinte médiastinale *bulky* (RMT $> 0,35$).

Environ le tiers de ces patients présentaient un pronostic défavorable²⁵ selon les critères de l'EORTC et du GHSG. Parmi les patients recrutés dans cette étude, 420 (74,8 %) ont montré une réponse complète selon la TEP/(TDM) intermédiaire. Après un suivi de 3 ans, les résultats de survie sans progression de l'étude RAPID n'ont pas démontré la non-infériorité²⁶ de 3 cycles d'ABVD sans radiothérapie par rapport au traitement comprenant 3 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy (intention de traiter: 90,8% contre 94,6%, $\Delta = -3,8\%$ [IC 95% -8,8 à +1,3]; *per protocole*: 90,8% contre 97,1%, $\Delta = -6,3\%$ [IC 95% n.d.]). La survie globale à 3 ans n'a pas été significativement différente entre les traitements (99,0% contre 97,1 %, $p = 0,27$).

Dans les deux études, les taux de rémission à 1 an et 3 ans des patients montrant une réponse complète selon la TEP ou la TEP/(TDM) intermédiaire ont atteint $> 90\%$ avec tous les traitements (avec ou sans radiothérapie). Cependant, après des suivis médians de 1,1 an et 60 mois, les études H10-U et RAPID ont observé une augmentation absolue de 3,2-5,1 % des rechutes lorsque la radiothérapie était omise (H10-U: 6,0% contre 2,8%; RAPID: 10,4% contre 5,3%). Les résultats et les conclusions des études H10-F et RAPID (futilité et non-infériorité non démontrée) sont toutefois basés sur un faible nombre d'événements et sur des suivis courts. En outre, la portée

25 Selon les critères de l'EORTC, 34,1% des patients de l'étude RAPID affectés au groupe ne recevant pas une radiothérapie présentaient un pronostic défavorable, par rapport à 35,9% des patients affectés au groupe recevant une radiothérapie. Lorsque les critères du GHSG étaient appliqués, ces groupes comptaient respectivement 26,1% et 34,9% de patients présentant un pronostic défavorable.

26 Dans l'étude RAPID, la marge de non-infériorité est définie comme une différence de 7% des taux survie sans progression à 3 ans entre les groupes comparés.

de l'étude RAPID est possiblement limitée par le choix des interventions évaluées et par les critères de sélection des patients. En effet, il n'est pas possible de savoir si l'administration de < 4 cycles d'ABVD, particulièrement en l'absence de radiothérapie, a eu un effet délétère sur le taux de rechute chez les patients de stade limité défavorable, car les résultats stratifiés en fonction du pronostic n'ont pas été présentés. Par ailleurs, cette étude n'englobe pas les patients présentant des symptômes B ou une atteinte médiastinale *bulky*. L'étude H10-U n'a pas stratifié les résultats en fonction de la présence d'une atteinte *bulky*. Globalement, ces études n'ont pas démontré que la désescalade du traitement en fonction du résultat de la TEP ou de la TEP/(TDM) intermédiaire permettait aux patients de tirer le même bénéfice qu'avec le traitement combiné de référence. À ce jour, l'omission de la radiothérapie chez les patients de stade limité favorable montrant une réponse complète selon la TEP/TDM demeure donc une approche expérimentale.

Recommandations des guides de pratique clinique et consensus d'experts

Les principaux guides de pratique clinique et consensus d'experts consultés indiquent que la thérapie à modalités combinées constitue le traitement standard pour le LH de stade limité défavorable. Une chimiothérapie comprenant 6 cycles d'ABVD, sans radiothérapie, peut être considérée pour traiter certains cas de LH de stade limité défavorable sans atteinte médiastinale *bulky*, en particulier chez les patients jeunes, de sexe féminin, si ≥ 3 sites sont atteints ou lorsque les sites atteints sont localisés à proximité d'organes à risque élevé de toxicité tardive découlant de la

radiothérapie. L'omission de la radiothérapie devrait être considérée sur une base individuelle en tenant compte, d'une part, du souhait du patient, et d'autre part, de l'équilibre entre les bénéfices attendus et les risques associés à une telle décision.

Traitement de première intention pour un LHc de stade limité défavorable

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
NCCN V2.2016 [8]	Un traitement à modalités combinées est recommandé chez les patients atteints d'un LH de stade limité défavorable selon les critères du NCCN, <i>bulky</i> ou non. Le LHc de stade IIB <i>bulky</i> présentant ou non une atteinte extralymphatique est traité comme un LH de stade avancé. Les options de traitement sont les suivantes (recommandations de catégorie 2A, sauf indication contraire) : • Une chimiothérapie comprenant 4 à 6 cycles d'ABVD suivie d'une ISRT de 30 Gy (recommandation de catégorie 1¹). Un total de 6 cycles d'ABVD suivis d'une ISRT de 30 Gy est recommandé chez les patients présentant un score de Deauville de 4 selon la TEP/TDM après 4 cycles d'ABVD. • Chez les patients de stades I-II <i>bulky</i> et/ou présentant des symptômes B, une chimiothérapie comprenant 3 cycles de Stanford V (12 semaines) suivie d'une ISRT localisée. La dose d'ISRT recommandée est de 30 Gy aux sites initiaux > 5 cm et aux sites résiduels selon la TEP/TDM, et de 36 Gy aux atteintes initiales <i>bulky</i> du médiastin ou > 10 cm. L'ISRT doit débiter 2 à 3 semaines après la fin du traitement systémique. • Chez certains patients de < 60 ans, une chimiothérapie de 2 cycles de BEACOPP intensifié et 2 cycles d'ABVD suivie d'une ISRT de 30 à 36 Gy. <i>LH de stade limité défavorable non bulky :</i> • Chez les patients présentant un score de Deauville de 1-3 après 4 cycles d'ABVD, une chimiothérapie comprenant un total de 6 cycles d'ABVD en modalité simple est une option de traitement. • Chez les patients de stade IA ou IIA défavorable non <i>bulky</i>, la chimiothérapie Stanford V est réduite à 2 cycles (8 semaines) et elle est suivie d'une ISRT de 30 Gy, à l'exemple des patients de stade IA ou IIA favorable.
ESMO 2014 [141]	• Le traitement standard pour un LH de stade limité défavorable est une thérapie à modalités combinées avec 4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy administrée en fractionnement conventionnel (données probantes de niveau I, recommandation de catégorie A²). Le groupe s'appuie sur le guide de l'ILROG traitant de l'emploi de la radiothérapie moderne pour le traitement du LH afin de recommander l'ISRT comme solution de remplacement par rapport à l'IFRT, bien que ce volume d'irradiation n'ait pas été évalué dans une étude prospective [100]. • Chez les patients de ≤ 60 ans admissibles à un traitement plus intensif, une thérapie à modalités combinées avec 2 cycles de BEACOPP intensifié et 2 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy administrée en fractionnement conventionnel est une option de traitement (données probantes de niveau I, recommandation de catégorie B-C²). • L'effet de l'omission de la radiothérapie dans le plan de traitement des patients de stade limité défavorable montrant une réponse complète selon la TEP/TDM intermédiaire n'est pas connu. Des études cliniques sont en cours pour évaluer cette option de traitement.

Traitement de première intention pour un LHc de stade limité défavorable (suite)

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
BCSH 2014 [83]	• Le traitement standard pour un LHc de stade limité défavorable (critères du GHSG) est une thérapie à modalités combinées avec 4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy administrée en fractionnement conventionnel (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie A [élevé]³). Le remplacement de l'IFRT par l'ISRT ou l'INRT est possible, mais ces approches sont en cours d'évaluation (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie B [modéré]³). • Une option de traitement additionnelle est une chimiothérapie de 2 cycles de BEACOPP intensifié et 2 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT/ISRT/INRT de 30 Gy administrée par fractionnement conventionnel (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie A [élevé]³). • Une chimiothérapie comprenant ≥ 3 cycles d'ABVD en modalité simple est une option de traitement chez certains patients de stade limité (SC IA et IIA) non <i>bulky</i> et montrant une réponse complète au traitement systémique. L'omission de la radiothérapie doit être compensée par ≥ 1 cycle additionnel d'ABVD et elle doit faire l'objet d'une discussion entre le patient, l'hématologue et le radio-oncologue afin de bien soupeser les risques associés à cette décision (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie B [modéré]³). • La radiothérapie ne devrait pas être omise chez les patients de stade limité défavorable présentant une atteinte <i>bulky</i> au moment du diagnostic (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie B [modéré]³). • Au Royaume-Uni, les patients atteints d'un LH de stade limité présentant des symptômes B ou une atteinte <i>bulky</i> sont habituellement pris en charge comme des patients de stade avancé, bien qu'il ne s'agisse pas d'une pratique internationale généralisée.

Traitement de première intention pour un LHc de stade limité défavorable (suite)

HAS 2013 [144] et SFH 2012 [145]

- Une chimiothérapie exclusive n'est pas recommandée pour les formes localisées susdiaphragmatiques avec au moins un facteur de risque du LHc. 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, de la toxicité aiguë, de la probabilité de rechute et des effets tardifs des traitements.
- L'association d'une chimiothérapie composée de 4 cycles d'ABVD et d'une irradiation des territoires initialement atteints (IFRT) à la dose de 30 Gy peut être proposée.
- 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 une atteinte médiastinale *bulky* et/ou ≥ 1 atteinte extralymphatique est considérée et traitée comme des formes disséminées.

ABVD: doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; BCSH: British Committee for Standards in Haematology; BEACOPP: bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESMO: European Society for Medical Oncology; GHSG: German Hodgkin Study Group; Gy: gray; HAS: Haute Autorité de Santé; IFRT: *involved field radiotherapy*; ILROG: International Lymphoma Radiation Oncology Group; INRT: *involved node radiotherapy*; ISRT: *involved site radiotherapy*; LH: lymphome de Hodgkin; LHc: lymphome de Hodgkin classique; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SFH: Société Française d'Hématologie; SC: stade clinique; Stanford V: doxorubicine, vinblastine, méchloréthamine, étoposide, vincristine, bléomycine et prednisone; TDM: tomodensitométrie; TEP: tomographie par émission de positrons; TDM: tomodensitométrie; vs: versus.

1. Sauf indication contraire, toutes les recommandations du NCCN sont de catégorie 2A. Recommandation de catégorie 1: consensus uniforme des experts du NCCN, fondé sur un haut niveau de données probantes; recommandation de catégorie 2A: consensus uniforme des experts du NCCN, fondé sur des données probantes plus faibles.
2. Données probantes de niveau I: preuve obtenue au moyen de ≥ 1 essai *randomisé* de puissance élevée sans suspicion de biais (qualité méthodologique élevée) ou au moyen de la méta-analyse de tels essais sans hétérogénéité démontrée; recommandation de grade A: efficacité basée sur des données probantes fortes avec un bénéfice clinique important, fortement recommandé; recommandation de grade B: efficacité basée sur des données probantes fortes ou modérées avec un bénéfice clinique limité, généralement recommandé; recommandation de grade C: les données sont insuffisantes pour démontrer l'efficacité, et le bénéfice clinique n'excède pas les risques ou désavantages encourus, optionnel.
3. Selon le système GRADE. Recommandation de catégorie 1 (élevé): recommandation forte pouvant être appliquée uniformément à la majorité des patients, avec la certitude que les bénéfices surpasseront les risques de l'option considérée; recommandation de catégorie 2 (faible): suggestion devant être adaptée au cas par cas, sans certitude que les bénéfices surpasseront les risques de l'option considérée; données probantes de niveau A (élevé): il est très peu plausible que des recherches supplémentaires changent le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet, car les preuves ont été obtenues au moyen d'essais *randomisés* bien conçus ne comportant aucune limitation importante; données probantes de niveau B (modéré): il est plausible que des recherches supplémentaires changent le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet ou modifient l'estimation de l'effet, car les preuves ont été obtenues au moyen d'essais *randomisés* de qualité méthodologique limitée, ou les preuves sont de qualité élevée, mais elles ont été obtenues au moyen d'études observationnelles ou d'études de cas.

LH DE STADE IIB *BULKY* OU EXTRALYMPHATIQUE

En accord avec les pratiques du GHSG, les experts du Québec consultés (rencontre de consensus) préconisent les modalités thérapeutiques adaptées au LH de stade avancé pour le traitement de première intention du LH de stade IIB *bulky* ou extralymphatique. Au Québec, une chimiothérapie comprenant 6 cycles d'ABVD avec ou sans radiothérapie de consolidation est généralement privilégiée. Dans le cas d'une réponse complète à l'ABVD, le site initial de l'atteinte *bulky* peut faire l'objet d'une irradiation préventive de 30 à 36 Gy. Dans le cas d'une réponse partielle à l'ABVD, les atteintes résiduelles décelées à la TEP/TDM postchimiothérapie peuvent être irradiées; selon le cas, la dose varie entre 30 et 45 Gy, mais elle est habituellement de 36 à 40 Gy [93, 114, 132, 136, 167, 168]. Le recours à la radiothérapie de consolidation doit idéalement être discuté en comité du diagnostic et du traitement du cancer, notamment au regard de l'équilibre entre les bénéfices escomptés et les risques de complications tardives. La section [LH de stade avancé](#) aborde de manière plus détaillée les différentes options de traitement de première intention disponibles et les modalités relatives à la radiothérapie à ce stade de la maladie. Le LH de stade IIB défavorable (critères du GHSG), mais non *bulky* et exempt d'atteinte extralymphatique, est traité selon les modalités recommandées pour le LH de stade limité défavorable.

À l'échelle internationale, l'influence des facteurs de risque pronostiques sur la classification et la prise en charge du LH de stade IIB n'est pas uniforme. Depuis l'étude HD9, le GHSG considère le LH de stade IIB avec une atteinte médiastinale *bulky* ou extralymphatique comme une maladie

de stade avancé [169]. Selon l'UKLG, le BNLI et le NCIC-ECOG, le LH de stades I-II doit être pris en charge comme une maladie de stade avancé lorsqu'une atteinte *bulky* (médiastin ou ailleurs) et/ou des symptômes B sont diagnostiqués [85, 114, 136]. L'Intergruppo Italiano Linfomi considère le LH de stade IIB comme une maladie de stade avancé [132]. Le BCCA et le NCCN préconisent de traiter le LH de stades IB-IIB ou I-II *bulky* (médiastin ou ailleurs) avec 4 cycles d'ABVD suivis d'une ISRT dans le cas d'une réponse complète selon la TEP/TDM postchimiothérapie ou avec 6 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT ou d'une ISRT dans le cas d'une réponse partielle selon la TEP/TDM postchimiothérapie [8, 170]. En revanche, dans le système de l'EORTC-LYSA, le LH de stades I-II est pris en charge comme une maladie de stade limité, même en présence de symptômes B ou d'une atteinte *bulky* [86]. Contrairement au GHSG et au BNLI, le NCIC-ECOG, le NCCN et l'EORTC-LYSA considèrent qu'un envahissement extralymphatique contigu à une atteinte ganglionnaire, d'un seul côté du diaphragme, n'altère pas le pronostic du LH de stades I-II favorable ou défavorable.

Peu de données prospectives sont disponibles sur les patients de stade IIB présentant une atteinte *bulky* ou extralymphatique. Chez ces patients, aucune donnée comparative directe de l'efficacité des traitements pour le LH stade avancé par rapport aux traitements pour le stade limité défavorable n'a été rapportée. L'International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease, publié par Hasenclever et Diehl en 1998, a évalué le risque pronostique associé à divers facteurs cliniques et démographiques chez 4 695 patients atteints d'un LH de stade avancé traités avec l'ABVD ou le MOPP avant 1992, dont 603 patients (13%) de

stades I-II présentant des symptômes B (69%) ou une atteinte *bulky* (43%) [92]. Ni les symptômes B ni l'atteinte *bulky* n'ont eu d'effet pronostique indépendant sur le risque de récurrence ou de décès d'après l'analyse multivariée globale. Les auteurs ont néanmoins suggéré que la présence de ces facteurs dans le cas d'une maladie de stades I-II pourrait expliquer la faible différence des taux de survie sans progression et de survie globale à 5 ans par rapport au sous-groupe de stade III (survie sans progression: $74\% \pm 2\%$ contre $69\% \pm 1\%$; survie globale: $84\% \pm 2\%$ contre $81\% \pm 1\%$; valeurs *p* non disponibles). Toutefois, l'étude n'a pas comparé le pronostic de ce sous-groupe à celui de patients de stades I-II considérés et traités comme des patients de stade limité.

En 2003, Glimelius et coll. ont publié les résultats d'une analyse rétrospective comprenant les données de 99 patients de stade IIB ayant reçu leur diagnostic entre 1985 et 1994, généralement traités avec 3 à 4 cycles de MOPP-ABV(D) suivis d'une IFRT de 30 à 40 Gy²⁷ [171]. Dans cette cohorte, 63 patients présentaient une atteinte *bulky* (54 au médiastin) et 11 présentaient une atteinte extralymphatique. Après un suivi médian de 6,7 ans, l'augmentation du taux de rechute dans le groupe IIB *bulky* supradiaphragmatique par rapport au groupe IIB non *bulky* supradiaphragmatique n'a pas atteint le seuil de signification statistique (35% contre 19%, *p* = 0,07, *n* = 55 et 31). Toutefois, le taux de décès par LH a été significativement plus élevé dans le groupe IIB *bulky* (27% contre

3%, *p* = 0,01; *n* = 55 et 31). Les auteurs ont indiqué que la composition des groupes était similaire en ce qui a trait à l'âge, à la proportion d'hommes, au sous-type histologique, au nombre de symptômes B et aux autres paramètres des analyses de laboratoire, mais ils n'ont pas présenté les données à l'appui de cette affirmation. L'analyse multivariée a aussi suggéré une association indépendante significative entre la présence d'une atteinte *bulky* et le risque de rechute et de décès découlant d'un LH de stade IIB (données non rapportée, *p* = 0,001, suivi médian = 6,7 ans). Cette analyse ne tenait cependant pas compte de l'intensité de la chimiothérapie administrée²⁴, et souffrait probablement d'un manque de puissance pour mesurer l'effet de certaines des covariables confondantes considérées (nombre d'atteintes, atteinte extralymphatique, 0 à 3 symptômes B, sous-type histologique, taux de leucocytes, vitesse de sédimentation, score IPS 0-1 ou ≥ 2). Glimelius et coll. ont conclu que la plupart des cas de LH de stade IIB *bulky* devraient être pris en charge comme une maladie de stade avancé. Globalement, les résultats d'Hasenclever et Diehl et ceux de Glimelius et coll. soulèvent la possibilité que le pronostic du LH de stade IIB *bulky* s'apparenterait davantage à une maladie de stade avancé qu'à une maladie de stade limité défavorable.

Aucune donnée spécifique au traitement du LH de stade IIB *bulky* ou extralymphatique avec l'ABVD selon les modalités recommandées pour le LH de stade avancé (6 à 8 cycles, avec ou sans radiothérapie) n'est disponible. Cependant, dans le cadre de l'étude *randomisée* E2496 de l'ECOG, Gordon et coll. et Advani et coll. ont publié les résultats d'analyses exploratoires planifiées chez des patients de stades I-II *bulky* traités avec 6 à

²⁷ L'une des 6 régions d'où venaient les patients administrait plutôt 6 à 8 cycles de MOPP seul (*n* non disponible). Quatorze patients de stade pathologique IIB (6 *bulky*) confirmé par laparotomie ont reçu un traitement comprenant 2 cycles de MOPP-ABV(D) suivis d'une radiothérapie en mantelet.

3.3

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION

8 cycles d'ABVD ou 12 cycles de Stanford V suivis d'une IFRT de 36 Gy²⁸ [93, 137]. Toutes chimiothérapies confondues, le sous-groupe des patients de stades I-II *bulky* (avec ou sans symptômes B ou atteinte extralymphatique) a obtenu des taux de survie sans progression et de survie globale à 5 ans significativement supérieurs à ceux du sous-groupe des patients de stades III-IV (survie sans progression: 82% contre 67%, $p = 0,001$; survie globale: 94% contre 85%, $p < 0,001$; $n = 268$ et 525 , suivi médian = 6,4 ans) [93]. Cependant, une analyse subséquente a montré que la présence concomitante de symptômes B ou d'une atteinte extralymphatique chez les patients de stades I-II *bulky* accroît significativement la probabilité de progression ou de rechute par rapport aux patients de stades I-II *bulky* ne présentant pas ces facteurs défavorables, mais l'effet délétère sur la survie globale n'a pas atteint le seuil de signification statistique (survie sans progression: HR = 0,44 [IC 95 % 0,21-0,93], $p = 0,03$; survie globale: HR = 0,30 [IC 95 % 0,08-1,11], $p = 0,06$; $n = 143$ et 103 , suivi médian = 6,54 ans) [137]. Selon ces analyses, les patients de stades I-II *bulky* combiné à des symptômes B ou à des atteintes extralymphatiques ont obtenu des taux de survie sans progression et de survie globale à 5 ans à mi-chemin entre ceux des patients de stades IA-IIA *bulky* sans atteinte extralymphatique et ceux des patients de stades III-IV, respectivement (survie sans progression: 77% contre 89% et 67%; survie globale: 92% contre 97% et 85%). Selon les auteurs, la chimiothérapie administrée (ABVD ou Stanford V) n'a pas eu d'effet significatif sur la survie sans progression et la survie globale des

patients (stades I-II *bulky*: $p = 0,22$ et $0,19$; tous stades: $p = 0,32$ et $0,86$), mais la puissance était limitée pour le sous-groupe I-II *bulky*.

Les seules données spécifiques au traitement du LH de stade IIB *bulky* ou extralymphatique proviennent de l'étude HD15 du GHSG, qui avait recours à la chimiothérapie BEACOPP intensifié. Dans cette étude, le taux de survie globale à 5 ans du sous-groupe des patients de stade IIB avec une atteinte *bulky* ou extralymphatique traités avec 6 cycles de BEACOPP intensifié suivis au besoin d'une radiothérapie de consolidation aux atteintes résiduelles positives selon la TEP a atteint 99,1 % ($n = 104$) comparativement à 94,6% chez les patients de stades III-IV ayant reçu ce même traitement ($n = 605$) [172, 173]. Le taux d'absence d'échec au traitement à 5 ans de ces sous-groupes n'est pas disponible, mais il a été de 89,3% pour l'ensemble de la cohorte dont 15% des patients étaient de stade IIB *bulky* ou extralymphatique. Le protocole de l'étude HD15 ne permettait pas l'irradiation préventive d'un site initialement *bulky* en réponse complète à la TDM après la chimiothérapie ni des anomalies radiologiques négatives selon la TEP postchimiothérapie.

Globalement, les analyses de sous-groupe décrites ci-dessus suggèrent que les traitements administrés pour soigner le LH de stade avancé conviennent aux patients atteints d'un LH de stade IIB *bulky* ou extralymphatique, car le pronostic de contrôle tumoral et de survie de ces patients semble distinct de celui des patients de stade limité défavorable. Toutefois, aucune donnée n'est disponible en ce qui a trait à l'efficacité du traitement standard du LH de stade limité défavorable (4 cycles d'ABVD suivis d'une ISRT de 30 Gy) sur le contrôle tumoral et la survie de ces patients.

28 Aux régions médiastinale, hilare pulmonaire et supraclaviculaire. Quinze des 135 patients traités avec l'ABVD n'ont pas reçu de radiothérapie comme le prescrivait le protocole.

LH DE STADE AVANCÉ

Le protocole ABVD, introduit dans les années 1970 pour traiter les patients atteints d'un LH de stade avancé réfractaire au MOPP, a par la suite remplacé les chimiothérapies à base d'agents alkylants administrés historiquement (MOPP ou COPP, alternance MOPP- ou COPP-ABV[D], etc.) en tant que standard de pratique pour le traitement de première intention du LH [109]. Les options de traitement avec Stanford V, qui n'est pas administré au Québec, et BEACOPP intensifié sont apparues plus récemment [174, 175]. La méchloréthamine, l'un des agents chimiothérapeutiques inclus dans les protocoles MOPP et Stanford V, n'est plus commercialisée au Canada depuis novembre 2011.

Au Québec, l'ABVD est la chimiothérapie préconisée par les experts consultés pour le traitement de première intention du LH de stade avancé, tous âges et tous scores IPS confondus (rencontre de consensus). Chez les patients adultes âgés de ≤ 60 ans, le BEACOPP intensifié constitue également une option de traitement efficace et la durée du traitement est plus courte que l'ABVD (6 cycles : 18 semaines contre 24 semaines), mais il est plus toxique et requiert davantage de soins de soutien ainsi qu'une surveillance plus étroite des paramètres hématologiques [176-178]. Ces deux chimiothérapies peuvent être suivies au besoin d'une radiothérapie de consolidation localisée. À ce jour, la modification de la chimiothérapie en fonction de la réponse métabolique après 2 cycles de traitement systémique demeure une approche expérimentale.

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Traitement standard : ABVD avec ou sans radiothérapie de consolidation](#)

[Autre option de traitement chez les patients adultes âgés de 60 ans ou moins : chimiothérapie BEACOPP intensifié avec ou sans radiothérapie de consolidation](#)

[Radiothérapie de consolidation lors du traitement du LH de stade avancé](#)

[Traitement du LH de stade avancé chez les patients âgés de 60 ans ou plus](#)

[Recommandations des guides de pratique clinique et consensus d'experts](#)

Traitement standard : ABVD avec ou sans radiothérapie de consolidation

L'ABVD est le protocole de chimiothérapie de référence actuel au Québec pour le traitement de première intention du LH de stade avancé (stades cliniques III-IV, et IIB *bulky* ou envahissement extralymphatique), y compris pour les patients présentant un score IPS très élevé et ceux âgés de plus de 70 ans. La majorité des experts du Québec consultés préconisent une approche incluant 6 cycles d'ABVD, mais jusqu'à 8 cycles peuvent être administrés. Au besoin, l'ABVD peut être suivi d'une radiothérapie de consolidation, notamment chez certains patients présentant une atteinte *bulky* au moment du diagnostic et chez ceux montrant une réponse partielle après la chimiothérapie. Dans certains cas, la décision de procéder à la RT doit préalablement être discutée en comité du diagnostic et du traitement du cancer, en particulier dans le cas d'une atteinte *bulky*. Les

critères, les doses et les modalités d'administration de la radiothérapie chez les patients de stade avancé sont abordés dans la section [Radiothérapie de consolidation lors du traitement du LH de stade avancé](#).

Sous-sections de cette partie :

[Comparaison entre l'ABVD et les chimiothérapies d'association à base d'agents alkylants](#)

[Comparaison entre l'ABVD et le Stanford V](#)

[Nombre de cycles d'ABVD lors du traitement du LH de stade avancé](#)

L'efficacité et l'innocuité de l'ABVD par rapport à celles du BEACOPP intensifié est abordée dans la section [Autre option de traitement chez les patients adultes âgés de 60 ans ou moins : chimiothérapie BEACOPP intensifié avec ou sans radiothérapie de consolidation](#).

Comparaison entre l'ABVD et les chimiothérapies d'association à base d'agents alkylants

Le protocole ABVD a remplacé les chimiothérapies à base d'agents alkylants administrés historiquement (MOPP ou COPP, alternance MOPP- ou COPP-ABV[D], etc.) en tant que standard de pratique pour le traitement de première intention du LH [109]. Par ailleurs, la méchloréthamine, l'un des agents de chimiothérapie inclus dans le protocole MOPP, n'est plus commercialisée au Canada depuis novembre 2011.

Les études ayant mené à l'inclusion de l'ABVD dans la pratique standard pour le traitement du LH de stade avancé sont décrites dans le tableau suivant [110, 111, 113]. Globalement, l'ABVD a permis un contrôle tumoral

(réponse complète, absence d'échec au traitement) supérieur au MOPP seul et similaire à celui du MOPP administré en alternance avec l'ABV ou l'ABVD. Par ailleurs, comparativement au MOPP seul, l'ABVD a semblé réduire de façon plus marquée le taux d'échec à 5 ans chez les patients présentant certaines caractéristiques pronostiques plus défavorables (≥ 50 ans ou stade clinique IV avec ≥ 2 atteintes extralymphatiques; valeur p non disponible). La survie globale à 5 ou 7 ans des cohortes ABVD a été similaire ou supérieure à celle des cohortes MOPP et MOPP-ABV(D). La cohorte ABVD de l'étude du CALGB de 1992 comptait moins de patients âgés de < 30 ans (ABVD 31 %, MOPP 38 %) et davantage de patients présentant un statut de performance ECOG de 1 (ABVD 37 %, MOPP 28 %), tandis que la cohorte ABVD de l'étude de Santoro et coll. comptait moins de patients âgés de > 40 ans (ABVD 23,7 %, MOPP 33,3 %), mais davantage de patients présentant une atteinte *bulky* (ABVD 57,6 %, MOPP 51,8 %).

L'ABVD a aussi facilité l'adhésion au traitement, en particulier comparativement à l'administration des agents myélosuppressifs. Canellos et coll. ont rapporté que, lorsque l'ABVD était administré seul plutôt qu'en alternance avec le MOPP, davantage de patients ont reçu ≥ 85 % de la dose prescrite de doxorubicine à chacun des cycles d'ABVD (83-88 % contre 51-56 %). Santoro et coll. ont quant à eux rapporté que, dans la cohorte ABVD, davantage de patients en rémission complète ont reçu ≥ 4 des 6 cycles de chimiothérapie prévus (66 % contre 32 %).

Principaux résultats des études *randomisées* ayant comparé l'ABVD aux chimiothérapies à base d'agents alkylants pour le traitement de première intention du LH de stade avancé

Étude (suivi médian)	Patients	Interventions	Réponse complète (A vs B [vs C])	Contrôle tumoral (A vs B [vs C])	Survie globale (A vs B [vs C])
Duggan et coll., 2003 [113] Étude CALGB-8952 (6 ans) n = 354	Stade avancé: IIIA ₂ , IIIB, IVA et IVB Stade limité (I-II) ayant échoué un traitement de RT seule	A) ABVD x 8-10 cycles B) MOPP-ABV x 4-5 cycles, en alternance	76,4 % vs 80,4 %, p = 0,16	AET à 5 ans: 63 % vs 66 %, p = 0,42	5 ans: 82 % vs 81 %, p = 0,82
Canellos et coll., 1992 [111] Étude du CALGB (6 ans) n = 361	Stade avancé: IIIA ₂ , IIIB, IVA et IVB Stade limité (I-II) ayant échoué un traitement de RT seule	A) ABVD x 6-8 cycles ¹ B) MOPP x 6-8 cycles ¹ C) MOPP-ABVD x 6 cycles, en alternance	82 % vs 67 % vs 83 % p = 0,006 ² MOPP vs ABVD: RR = 0,83 (IC 95 % 0,71-0,96)	AET à 5 ans: 61 % vs 50 % vs 65 %, p = 0,02 ² MOPP vs ABVD: RR = 0,69 (IC 95 % 0,47-1,02) p = 0,006 échec à 5 ans, ABVD vs MOPP: risque pronostique élevé ³ : 38 % vs 57 %, p = n.d. risque pronostique faible ³ : 31 % vs 36 %, p = n.d.	5 ans: 73 % vs 66 % vs 75 % p = 0,28

Principaux résultats des études randomisées ayant comparé l'ABVD aux chimiothérapies à base d'agents alkylants pour le traitement de première intention du LH de stade avancé (suite)

Étude (suivi médian)	Patients	Interventions	Réponse complète (A vs B [vs C])	Contrôle tumoral (A vs B [vs C])	Survie globale (A vs B [vs C])
Santoro et coll., 1987 [110] (84 mois) n = 232	Stades cliniques IIB, IIIA et IIIB	A) ABVD x 3 cycles STNI ou TNI, 30-35 Gy ⁴ ABVD x 3 cycles B) MOPP x 3 cycles STNI ou TNI, 30-35 Gy ⁴ MOPP x 3 cycles	92,4% vs 80,7%, p < 0,02	APP à 7 ans: 80,8% vs 62,8%, p < 0,002 SSR à 7 ans: 87,7% vs 77,2%, p = 0,06	7 ans: 77,4% vs 67,9%, p = 0,03 survie au LH à 7 ans: 88,0% vs 70,8%, p < 0,03

ABV: doxorubicine, bléomycine et vinblastine; ABVD: doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AET: absence d'échec au traitement; APP: absence de première progression; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; Gy: gray; HR: *hazard ratio*; IFRT: *involved-field radiotherapy*; IPS: *international prognostic score*; MOPP: méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone; n: nombre de patients; n.d.: non disponible; n.s.: non significatif; RT: radiothérapie; STNI: *subtotal nodal irradiation*; SSP: survie sans progression; SSR: survie sans rechute; TNI: *total nodal irradiation*; vs: versus.

*Objectif primaire de l'étude.

1. L'étude de Canellos et coll. prévoyait une permutation du traitement (MOPP vers ABVD ou ABVD vers MOPP) chez les patients dont la maladie était demeurée stable ou avait progressé après 2 cycles de chimiothérapie, ceux sans réponse complète après 6 cycles de chimiothérapie ou ceux en rechute après une réponse complète.
2. Valeur p pour la comparaison entre le MOPP et l'ABVD, et entre le MOPP et le MOPP-ABVD.
3. Le risque pronostique élevé était caractérisé par les facteurs défavorables suivants: ≥ 50 ans ou stade clinique IV avec ≥ 2 atteintes extralymphatiques.
4. Dans l'étude de Santoro et coll., la dose de STNI était de 35 Gy aux sites atteints et de 30 Gy aux aires non atteintes.

Résultats en gras: résultats statistiquement significatifs.

Les données des trois études décrites ci-dessus ont révélé que l'ABVD seul cause moins d'effets indésirables que le MOPP seul ou en alternance avec l'ABV ou l'ABVD, même en tenant compte des risques de complications pulmonaires et cardiovasculaires induites par la bléomycine et la doxorubicine (tableau suivant). Le MOPP en alternance avec l'ABV ou l'ABVD occasionne les effets secondaires des deux chimiothérapies. Globalement, l'ABVD a causé moins de toxicité aiguë de grade ≥ 3 de nature hématologique, infectieuse et neuropathique ainsi que moins de complications hématologiques tardives. La fréquence des cas de toxicité pulmonaire et cardiaque aiguë de grade ≥ 2 et des cancers secondaires a été similaire dans les cohortes ABVD et MOPP-ABV. Aucun cas de leucémie myéloïde aiguë ni de syndromes myélodysplasiques n'a été rapporté chez les patients en première rémission après un traitement avec l'ABVD. Enfin, parmi les patients de l'étude de Santoro et coll. dont les fonctions gonadiques ont été évaluées, l'ABVD a permis une reprise complète de la spermatogenèse dans les 18 mois suivant la fin du traitement chez tous les hommes ($n = 13$). Indépendamment de l'âge, aucune femme traitée avec l'ABVD n'a souffert d'aménorrhée prolongée (> 6 mois, $n = 24$).

Comparaison des principaux effets indésirables occasionnés par l'ABVD et le MOPP seul ou en alternance avec l'ABV ou l'ABVD

Effet indésirable	ABVD x 8-10 cycles vs MOPP-ABV x 4-5 cycles	ABVD x 6-8 cycles vs MOPP x 6-8 cycles ou MOPP-ABVD x 6 cycles	ABVD x 6 cycles vs MOPP x 6 cycles
Étude	Duggan et coll., 2003 [113]	Canellos et coll., 1992 [111]	Santoro et coll., 1981 [179] et 1987 [110]
Effets indésirables précoces :			
toxicité pulmonaire	24,5 % vs 30,6 %, p = 0,06	7 % vs 4 %, p = 0,34	n.d.
toxicité cardiaque	6,6 % vs 7,5 %, p = 0,68	n.d.	n.d.
toxicité hématologique	63,6 % vs 74,6 %, p < 0,001	n.d.	n.d.
leucopénie	n.d.	n.d.	36 % vs 54 %
neutropénie	n.d.	21 % vs 68-81 %, p < 0,001	n.d.
anémie	n.d.	5 % vs 33-43 %, p < 0,001	n.d.
thrombocytopénie	n.d.	5 % vs 41-51 %, p < 0,001	21 % vs 32 %
infections	n.d.	2 % vs 12-14 %, p < 0,001	n.d.
neuropathie	n.d.	1 % vs 8 % (MOPP seul), p < 0,001	19 % vs 53 %
alopécie	n.d.	24 % vs 5-14 %, p < 0,001	59 % vs 33 %
fatigue	1,7 % vs 5,7 %, p = 0,003	n.d.	n.d.
anorexie	0,2 % vs 3,2 %, p < 0,001	n.d.	n.d.
hypotension	0,0 % vs 1,7 %, p = 0,007	n.d.	n.d.
Décès lié à la toxicité aiguë de la CT	9 vs 15 décès, p = 0,057	n.d.	n.d.
Effets indésirables tardifs :			
complication hématologique	5,0 % vs 11,3 %, p = 0,007	n.d.	n.d.
complication pulmonaire	8,3 % vs 9,3 %, p = 0,67	décès : 3 (ABVD) vs 1 (MOPP-ABVD)	59 % vs 30 %, p < 0,001
complication cardiaque	3,3 % vs 2,9 %, p = 0,82	ABVD seul : 1 décès	n.d.
cancer secondaire, global	18 vs 28 cas, p = 0,13	n.d.	n.d.
LMA/SMD	0 vs 11 cas, p = n.d.	décès : 0 vs 1 vs 1	0 vs 2
tumeur solide ou LNH	n.d.	décès : 2 vs 0 vs 2	4 vs 0
LNH	n.d.	n.d.	0 vs 1

ABV : doxorubicine, bléomycine et vinblastine ; ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine ; LMA/SMD : leucémie myéloïde aiguë et syndromes myélodysplasiques ; LNH : lymphome non hodgkinien ; MOPP : méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone ; n.d. : non disponible ; vs : versus.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Comparaison entre l'ABVD et le Stanford V

Le protocole de chimiothérapie Stanford V n'est pas utilisé au Québec pour le traitement du LH de stade avancé. La méchloréthamine, l'un des agents de chimiothérapie inclus dans ce protocole, n'est plus commercialisée au Canada depuis novembre 2011. Par conséquent, les études ayant évalué le protocole Stanford V ne seront pas abordées en détail dans ce document.

Bien que le protocole Stanford V permette de réduire les doses cumulatives de doxorubicine et de bléomycine comparativement à l'ABVD, son efficacité est tributaire d'une radiothérapie adjuvante appropriée, plus contraignante que celles typiquement administrées après une chimiothérapie ABVD, afin de limiter le risque de rechute aux sites initialement atteints [131-133]. Les études *randomisées* menées chez des patients de stades avancé et limité défavorable étendu (stade clinique I ou IIA *bulky* et/ou présentant une atteinte extralymphatique) n'ont pas montré d'avantage significatif du protocole Stanford V standard sur le contrôle tumoral, la survie globale et la toxicité par rapport à l'ABVD [93, 132, 134-137]. En outre, le Stanford V est inadéquat pour le traitement du LH chez les patients présentant un score IPS ≥ 3 [93].

Seul le NCCN considère une chimiothérapie avec 3 cycles de Stanford V standard (12 semaines) suivie d'une radiothérapie de type *involved site* (ISRT) localisée de 30 à 36 Gy comme une option de traitement de première intention appropriée pour les patients atteints d'un LH de stade avancé dont le score IPS est < 3 ; l'ISRT doit débiter 2 à 3 semaines après la fin du traitement systémique [8].

Nombre de cycles d'ABVD pour le traitement du LH de stade avancé

Aucune étude *randomisée* n'a comparé l'efficacité et l'innocuité de 6 cycles d'ABVD par rapport à 8 cycles d'ABVD. La majorité des experts du Québec consultés privilégient 6 cycles d'ABVD. Les caractéristiques initiales du LH (p. ex. présence ou absence d'une atteinte *bulky*, nombre et type des atteintes extralymphatiques) et l'ampleur de la réponse après 4 cycles d'ABVD peuvent être prises en considération afin de déterminer la durée optimale de la chimiothérapie administrée à un patient donné.

Les données les plus récentes sur l'efficacité et l'innocuité de l'ABVD pour le traitement de première intention du LH de stade avancé proviennent d'études *randomisées* où les participants ont été traités avec 6 à 8 cycles d'ABVD [93, 94, 114, 132, 136, 167, 168, 180]. Trois de ces études ont modulé le nombre de cycles d'ABVD en fonction de la réponse intermédiaire à la chimiothérapie (évaluée par TDM ou non mentionnée), tandis que quatre autres études ont administré un nombre prédéterminé de cycles d'ABVD aux patients en rémission complète ou partielle au moment de l'évaluation intermédiaire. Le tableau suivant décrit les principaux résultats d'efficacité de l'ABVD chez les patients de ces études.

Études randomisées récentes chez des patients atteints d'un LH de stade avancé : principaux résultats des cohortes traitées avec 6 ou 8 cycles d'ABVD

Étude (n, suivi médian)	Patients	Conduite selon la réponse intermédiaire à l'ABVD	Réponse complète	Contrôle tumoral*	Survie globale
<i>Études administrant un nombre prédéterminé de cycles d'ABVD</i>					
Mounier et coll., 2014 [94] Étude H34 de l'EORTC (n = 77, 5,5 ans)	Stades III-IV IPS 0-2	8 cycles (si RC ou RP après 4 et 6 cycles de CT), sans RT	85 %	*SSE à 5 ans: 62 % SSP à 5 ans: 75 %	5 ans: 92 %
Carde et coll., 2012 [180] Étude 20012 de l'EORTC (abrégé) (n = 275, 3,8 ans)	Stades III-IV IPS ≥ 3	8 cycles (si RC ou RP après 4 et 6 cycles de CT), sans RT	83 %	*SSE à 4 ans: 64 % SSP à 4 ans: 73 %	4 ans: 87 %
Chisesi et coll., 2011 [132] Étude HD9601 de l'IL (n = 122, 86 mois)	Stades IIB, III, IV IPS ≥ 4: 14 % des pts	6 cycles (si RC ou RP après 4 cycles de CT) ± RT	89 post-CT: 71 %	*AET à 10 ans: 75 % SSP à 10 ans: 84 %	10 ans: 87 %
Federico et coll., 2009 [167] Étude HD2000 du GISL (n = 99, 41 mois)	Stades IIB, III, IV IPS ≥ 3: 30 % des pts	6 cycles (si RC ou RP après 3 cycles de CT) ± RT	84 % post-CT: 70 %	*SSE à 5 ans: 65 % SSP à 5 ans: 68 % SSR à 5 ans: 76 %	5 ans: 84 %
<i>Études modulant le nombre de cycles d'ABVD selon la réponse intermédiaire</i>					
Gordon et coll., 2013 [93] Étude E2496 de l'ECOG (n = 394, 6,4 ans)	Stades I-II bulky, III, IV IPS ≥ 3: 34 % des pts	Réponse à la TDM après 4 cycles de CT: - RC: 6 cycles (au total) ± RT - RP: 8 cycles (au total) ± RT (52 % des pts ont reçu 6 cycles)	72,7 %	*SSP à 5 ans: 74 % IPS 0-2: 77 % IPS ≥ 3: 67 %	5 ans: 88 % IPS 0-2: 91 % IPS ≥ 3: 84 %
Viviani et coll., 2011 [168] Étude GSM-HD (n = 168, 61 mois)	Stades IIB, III-IV et I-II si IPS ≥ 3 IPS ≥ 3: 53 % des pts	Réponse à la TDM après 4 cycles de CT: - RC: 6 cycles (au total) ± RT - RP: 8 cycles (au total) ± RT (48 % des pts ont reçu 6 cycles)	76 % post-CT: 64 %	*APP à 7 ans: 73 % SSE à 7 ans: 71 %	7 ans: 84 %

Études randomisées récentes chez des patients atteints d'un LH de stade avancé : principaux résultats des cohortes traitées avec 6 ou 8 cycles d'ABVD (suite)

Étude (n, suivi médian)	Patients	Conduite selon la réponse intermédiaire à l'ABVD	Réponse complète	Contrôle tumoral*	Survie globale
<i>Études modulant le nombre de cycles d'ABVD selon la réponse intermédiaire (suite)</i>					
Hoskin et coll., 2009 [136] Étude ISRCTN 64141244 du BNLI (n = 261, 52 mois)	Stades IB, IIB, III, IV et I-II <i>bulky</i> ou AE IPS ≥ 4: 13% des pts	Réponse à la TDM après 4 cycles de CT : - RC : 6 cycles (au total) ¹ - RP : réévaluation après 6 cycles de CT Réponse après 6 cycles, si RP après 4 cycles : - RP > RP à 4 cycles : 8 cycles (au total) ± RT - aucun changement : RT ou sauvetage (69% des pts ont reçu 6 cycles)	67 % post-CT : 55 %	*SSP à 5 ans : 76 %	5 ans : 90 %
Johnson et coll., 2005 [114] Étude LY09 de l'UKLG (n = 394, 52 mois)	Stades IB, IIB, III, IV et I-II <i>bulky</i> ou > 3 sites IPS ≥ 4 : 19% des pts stades III-IV : 47 % des pts	Réponse clinique après 6 cycles de CT ² : - RC : 6 cycles (au total) ± RT - RPmax. atteinte : 6 cycles (au total) + RT - RPmax. non atteinte : 8 cycles (au total) ± RT (65 % des pts ont reçu 6 cycles)	post-CT : 68 %	*SSP à 3 ans : 75 % Stades III-IV : *SSP à 3 ans : 65 %	3 ans : 90 % Stades III-IV : *SG à 3 ans : 81 %

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AE : atteinte extraganglionnaire; APP : absence de première progression; BNLI : British National Lymphoma Initiative; CT : chimiothérapie; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GISL : Gruppo Italiano Studio Linfomi; Gy : gray; IIL : Intergruppo Italiano Linfomi; IPS : *international prognostic score*; pts : patients; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; RPmax. : réponse partielle maximale atteinte (aucune résorption supplémentaire attendue); RT : radiothérapie; SP-ECOG : statut de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group*; SSE : survie sans événement; SSP : survie sans progression; SSR : survie sans rechute; UKLG : United Kingdom Lymphoma Group.

1. Après janvier 2004, les patients traités avec l'ABVD n'ont pas reçu de radiothérapie de consolidation s'ils montraient une réponse complète à la fin du traitement systémique.

2. Johnson et coll. n'ont pas spécifié la ou les méthodes employées pour évaluer la réponse intermédiaire.

*Objectif primaire de l'étude

Dans les études modulant la durée de la chimiothérapie en fonction de la réponse en cours de traitement, 48 % à 69 % des patients ont été traités avec 6 cycles d'ABVD suivis ou non d'une radiothérapie, selon les critères de ces études. Tant après une chimiothérapie limitée à 6 cycles d'ABVD que lorsque le nombre de cycles était modulé selon la réponse intermédiaire, la radiothérapie de consolidation a semblé compenser les taux de réponse complète initialement plus faibles à la fin de la chimiothérapie. Les taux de réponse complète ont atteint 83 % à 85 % après 8 cycles d'ABVD en modalité simple, 83 % à 89 % après 6 cycles d'ABVD suivis au besoin d'une radiothérapie (postchimiothérapie: 70-71 %), et 67 % à 76 % lorsque le nombre de cycles de chimiothérapie était modulé en fonction de la réponse après 4 ou 6 cycles d'ABVD suivis au besoin d'une radiothérapie (postchimiothérapie: 55-68 %).

Après des suivis de 4 à 10 ans, les taux de survie sans événement (ou les taux d'absence d'échec au traitement), de survie sans progression et de survie globale après 6 ou 8 cycles d'ABVD, modulés ou non selon la réponse intermédiaire, ont été de 62 % à 75 %, 68 % à 84 % et 84 % à 92 %, respectivement. En association ou non avec la radiothérapie, le traitement avec 6 cycles d'ABVD plutôt que 8 ne semble pas avoir eu une influence systématiquement négative sur les résultats globaux d'efficacité du contrôle tumoral et de la survie globale d'après les différentes études. Toutefois, l'absence de données comparatives directes ne permet pas de tirer des conclusions en raison de la disparité entre les études, notamment en ce qui a trait aux critères d'admissibilité et aux modalités d'administration de la radiothérapie de consolidation ainsi qu'aux caractéristiques initiales des patients (stade clinique, facteurs pronostiques). Seules les études H34 et

20012 (8 cycles d'ABVD prédéterminés) n'ont pas inclus la radiothérapie de consolidation dans le plan de traitement de première intention.

Les principaux consensus d'experts européens (ESMO, BCSH et HAS/SFH) recommandent de moduler le nombre de cycles d'ABVD (6 ou 8) sur une base individuelle [83, 141, 144, 145]. Le nombre de cycles d'ABVD administrés à un patient donné est déterminé d'une part selon les caractéristiques initiales du lymphome, à savoir la présence ou l'absence d'une atteinte *bulky* de même que le nombre et le type des atteintes extralymphatiques, et d'autre part selon l'ampleur de la réponse après 4 cycles de chimiothérapie. En revanche, le NCCN recommande de limiter le traitement à 6 cycles d'ABVD suivis au besoin d'une radiothérapie de consolidation, et de plutôt considérer une escalade thérapeutique avec 4 cycles de BEACOPP intensifié chez les patients présentant un score de Deauville de 4-5 après 2 cycles d'ABVD [8].

Autres options de traitement chez les patients adultes âgés de 60 ans ou moins : chimiothérapie BEACOPP intensifié avec ou sans radiothérapie de consolidation

Au Québec, l'ABVD est de loin la chimiothérapie préférée par les experts consultés pour le traitement de première intention du LH de stade avancé (rencontre de consensus). Chez les patients adultes âgés de ≤ 60 ans, le BEACOPP intensifié constitue une option de traitement efficace, tous scores IPS confondus. Par ailleurs, ce traitement est plus court que l'ABVD (6 cycles: 18 semaines contre 24 semaines). Toutefois, en raison de son activité myélosuppressive importante, le BEACOPP intensifié requiert davantage de soins de soutien que l'ABVD ainsi qu'une surveillance

plus étroite des paramètres hématologiques [176, 177]. De plus, une incertitude persiste quant aux risques de cancers secondaires associés à BEACOPP en raison des doses et du nombre plus élevés d'agents alkylants qu'il contient. Les données probantes disponibles suggèrent que le risque de mortalité liée au BEACOPP intensifié est 2,5 à 4 fois inférieur chez les patients âgés de ≤ 40 ans et ceux de 40 à 60 ans présentant un statut de performance ECOG 0-1 ou Karnofsky ≥ 80 [177]. **Certains cliniciens du Québec optent à l'occasion pour un traitement avec le BEACOPP intensifié, en particulier lorsque les patients présentent un score IPS très élevé. Le patient doit alors compléter un total de 6 cycles suivis au besoin d'une radiothérapie de consolidation de 30 Gy localisée aux atteintes résiduelles selon la TEP/TDM (voir la section [Radiothérapie de consolidation lors du traitement du LH de stade avancé](#)). Dans certains cas, la décision de procéder à la RT doit préalablement être discutée en comité du diagnostic et du traitement du cancer. L'administration de G-CSF est indispensable pendant la chimiothérapie [181].**

La décision du GHSG de remplacer 6 à 8 cycles d'ABVD par 6 cycles de BEACOPP intensifié en tant que standard de pratique pour le traitement du LH de stade avancé n'est pas entérinée par les principaux consensus d'experts (NCCN, ESMO, BCSH, HAS, SFA), en raison des effets indésirables précoces sévères associés à cette chimiothérapie [8, 83, 130, 141, 144, 145, 173, 178, 182, 183]. Cependant, ces consensus d'experts indiquent que cette option de traitement peut être offerte aux patients adultes âgés de ≤ 60 ans admissibles à un traitement plus intensif.

Sous-sections de cette partie :

[BEACOPP intensifié chez les patients âgés de 60 ans ou plus](#)

[Positionnement de BEACOPP intensifié dans la pratique clinique pour le traitement du LH de stade avancé](#)

[Efficacité de BEACOPP intensifié par rapport à l'ABVD chez les patients adultes âgés de 60 ans et moins](#)

[Efficacité de BEACOPP intensifié par rapport à l'ABVD, en fonction du score IPS](#)

[Efficacité de BEACOPP intensifié par rapport à l'ABVD, en tenant compte de l'issue du traitement de sauvetage](#)

[Toxicité de BEACOPP intensifié par rapport à l'ABVD](#)

[Fonctions gonadiques après 6 cycles de BEACOPP intensifié](#)

BEACOPP intensifié chez les patients âgés de 60 ans ou plus

À la suite de l'étude HD9, le GHSG a cessé d'inclure les patients atteints d'un LH de stade avancé âgés de > 60 ans dans les études subséquentes comportant une cohorte traitée avec BEACOPP intensifié. En effet, selon les résultats de l'étude HD9 stratifiés en fonction de l'âge, seul le sous-groupe des patients les plus âgés, de 60 à 65 ans, n'a pas obtenu une augmentation significative des taux d'absence d'échec au traitement et de survie globale à 10 ans après 8 cycles de BEACOPP intensifié par rapport à 8 cycles de BEACOPP standard ou 4 cycles de COPP-ABVD ($p = 0,71$ et $0,59$, $n = 64$) [184]. Engert et coll. ont indiqué que la mortalité liée à la toxicité de BEACOPP intensifié a été observée le plus souvent parmi les patients âgés de ≥ 60 ans, mais ils n'ont pas rapporté les données à l'appui de cette affirmation. L'étude parallèle HD9elderly n'a pas évalué le BEACOPP intensifié chez les patients âgés de 66 à 75 ans [185].

Positionnement de BEACOPP intensifié dans la pratique clinique pour le traitement du LH de stade avancé

À ce jour, le protocole comprenant 6 cycles de BEACOPP intensifié est vraisemblablement la chimiothérapie de première intention la plus efficace en ce qui a trait au contrôle de la maladie. À titre indicatif, les données les plus récentes ont mentionné que $\leq 11\%$ des patients de stade avancé sont réfractaires ou subissent une rechute après un traitement initial avec 6 cycles de BEACOPP intensifié, et la survie globale à 5 ans atteint $\geq 94\%$ (89 % lorsque la bléomycine est interrompue après ≤ 3 cycles de chimiothérapie) [172, 173, 186, 187]. La question de savoir si BEACOPP offre un avantage de survie globale cliniquement significatif par rapport à l'ABVD demeure toutefois matière à controverse [173, 188].

Cela dit, le protocole BEACOPP intensifié comporte de nombreux inconvénients. Cette chimiothérapie est plus difficile à supporter par les patients et plus difficile et coûteuse à administrer, car elle requiert davantage de soins de soutien, dont l'administration systématique de G-CSF, et le taux d'hospitalisation des patients traités excède 20 % [189]. De plus, BEACOPP intensifié cause de la toxicité hématologique sévère chez la vaste majorité des patients. Ce traitement interrompt ou compromet gravement la spermatogenèse chez la presque totalité des hommes, et il induit des ménopauses prématurées, notamment chez près de la moitié des femmes âgées de ≥ 30 ans et chez la quasi-totalité de celles âgées de > 35 ans. Enfin, les doses plus élevées d'agents alkylants contenus dans le BEACOPP intensifié laissent présager un risque accru de cancers secondaires comparativement à l'ABVD.

D'un autre côté, dans la mesure où, après un traitement avec le BEACOPP intensifié, seules les atteintes résiduelles selon la TEP/TDM sont irradiées, cette chimiothérapie pourrait s'avérer avantageuse si davantage de patients évitaient ainsi la radiothérapie et les risques de complications tardives qui en découlent, ou si elle limitait la dose et les tissus ciblés chez les patients devant être irradiés. Cependant, la majorité des experts du Québec consultés (rencontre de consensus) préconisent également d'irradier uniquement les atteintes résiduelles selon la TEP/TDM chez les patients traités avec l'ABVD, même si l'efficacité de cette approche n'a pas été évaluée chez ces patients dans le cadre d'une étude prospective. À titre indicatif, des données prospectives et rétrospectives récentes ont montré que plus du quart des patients traités avec l'ABVD ont reçu une radiothérapie de consolidation lorsque les critères incluaient l'irradiation des atteintes *bulky* initiales et/ou des atteintes résiduelles décelées à la TDM [93, 170]. En comparaison, seulement 11 % des patients de stade avancé traités avec le BEACOPP intensifié ont reçu une radiothérapie de consolidation d'après l'étude la plus récente du GHSG, laquelle était limitée aux atteintes résiduelles de $\geq 2,5$ cm décelées à la TDM et positives selon la TEP [187].

Par ailleurs, les experts du Québec, à l'exemple de certains cliniciens d'ailleurs, sont d'avis que le BEACOPP intensifié représente un surtraitement par rapport à l'ABVD, lequel permet une rémission durable chez près de 75 % des patients atteints d'un LH de stade avancé et qui est associé à un risque moindre de complications [176, 182, 188, 189]. Ces cliniciens privilégient plutôt de recourir aux traitements de sauvetage chez les patients réfractaires à l'ABVD, puisque cette approche semble permettre

d'obtenir des taux de survie similaire, tout en évitant d'exposer la majorité des patients à la toxicité accrue du BEACOPP intensifié. L'excès de rechute au traitement de première intention avec l'ABVD comparativement au BEACOPP intensifié signifie toutefois que davantage de patients devront composer avec l'anxiété qui en découle. Le souhait et les valeurs du patient doivent être pris en considération dans le choix du traitement.

Malgré le positionnement du GHSG, qui en fait le traitement standard pour les patients de stade avancé, le BEACOPP intensifié ne s'est pas imposé à grande échelle dans les milieux cliniques, particulièrement en Amérique du Nord. L'EORTC-LYSA utilise désormais 6 cycles de BEACOPP intensifié comme traitement comparateur dans ses études, mais **les principaux consensus d'experts (NCCN, ESMO, BCSH, HAS, SFA) le considèrent comme une option de remplacement par rapport à 6 à 8 cycles d'ABVD plutôt que comme le nouveau standard de pratique [8, 83, 130, 141, 144, 145, 173, 178, 182, 183]. Certains milieux utilisent aussi le BEACOPP-14 [190].**

Efficacité de BEACOPP intensifié par rapport à l'ABVD chez les patients adultes âgés de 60 ans et moins

Les données disponibles les plus récentes ont montré que, parmi les variantes du protocole BEACOPP évaluées pour le traitement d'un LH de stade avancé, l'option de traitement comprenant 6 cycles de BEACOPP intensifié offre le meilleur profil d'efficacité chez les patients [172, 184, 191]. **Les variantes antérieures²⁹ ne sont plus administrées**

²⁹ Les variantes antérieures de BEACOPP incluent : 8 cycles de BEACOPP standard, 8 cycles de BEACOPP intensifié, 8 cycles de BEACOPP-14 et une combinaison de 4 cycles de BEACOPP intensifié et 4 cycles de BEACOPP standard.

depuis plusieurs années, à l'exception du BEACOPP-14 [190, 192]. Le **traitement standard actuel du LH de stade avancé (6 à 8 cycles d'ABVD) et le standard de pratique préconisé par le GHSG (6 cycles de BEACOPP intensifié) n'ont jamais été comparés directement dans le cadre d'une étude randomisée.** Cependant, d'autres modalités de traitement incluant BEACOPP intensifié ont été comparées à celles comprenant l'ABVD³⁰ dans le cadre d'une méta-analyse de la Cochrane Collaboration publiée par Bauer et coll. en 2011 [178]. De plus, une méta-analyse en réseau publiée par Skoetz et coll. en 2013 a évalué l'efficacité relative sur la survie globale de 10 protocoles de chimiothérapie³¹, dont ceux incluant le BEACOPP intensifié (notamment 6 cycles), par rapport au protocole ABVD pour le traitement du LH de stade avancé (6 à 8 cycles) [183]. **Les résultats des comparaisons entre le BEACOPP intensifié et l'ABVD, qui s'appliquent uniquement aux patients adultes âgés de ≤ 60 ans, sont présentés dans le tableau suivant.**

³⁰ Les protocoles de chimiothérapie pour le traitement du LH de stade avancé comparés dans la méta-analyse de Bauer et coll. incluaient 4 cycles de COPP-ABVD, 6 ou 8 cycles d'ABVD, 4 cycles de BEACOPP intensifié suivis de 2 ou 4 cycles de BEACOPP standard, et 8 cycles de BEACOPP intensifié.

³¹ Les protocoles de chimiothérapie pour le traitement du LH de stade avancé comparés indirectement dans la méta-analyse en réseau de Skoetz et coll. incluaient 6 à 8 cycles d'ABVD, 6 ou 8 cycles de BEACOPP intensifié, 8 cycles de BEACOPP-14, 4 cycles de BEACOPP intensifié suivis de 2 ou 4 cycles de BEACOPP standard, 3 cycles de Stanford V, 6 cycles de MEC, 8 cycles de MOPP et 4 cycles de MOPP-ABV ou COPP-ABVD.

Principaux résultats de la méta-analyse de Bauer et coll. (2011) ayant comparé les plans de chimiothérapie incluant ≥ 2 cycles de BEACOPP intensifié à une chimiothérapie avec ≥ 4 cycles d'ABVD chez les patients de 16 à 60 ans atteints d'un LH de stade avancé

Méta-analyse	Comparaison	Réponse complète	Contrôle tumoral	Survie globale
Bauer et coll., 2011 [178] Méta-analyse (Cochrane Collaboration) 3 études (1993-2007')	BEACOPP(int) $\times \geq 4$ cycles vs ABVD $\times \geq 4$ cycles	RR = 1,11 (IC 95 % 1,06-1,16) p < 0,00001, n = 1 245 ($I^2 = 0\%$, $\chi^2 = 1,34$ [p = 0,51])	*SSP à 3-10 ans: HR = 0,54 (IC 95 % 0,43-0,67), p < 0,00001, n = 960 ($I^2 = 0\%$, $\chi^2 = 1,34$ [p = 0,51]) NST = 7 APP à 3 ans: RR = 0,51 (IC 95 % 0,31-0,85), p < 0,010, n = 321²	*3-10 ans: HR = 0,74 (IC 95 % 0,52-1,06), p = 0,10, n = 960 ($I^2 = 0\%$, $\chi^2 = 2,70$ [p = 0,38])

Principaux résultats de la méta-analyse de Bauer et coll. (2011) ayant comparé les plans de chimiothérapie incluant ≥ 2 cycles de BEACOPP intensifié à une chimiothérapie avec ≥ 4 cycles d'ABVD chez les patients de 16 à 60 ans atteints d'un LH de stade avancé (suite)

Méta-analyse	Comparaison	Réponse complète	Contrôle tumoral	Survie globale
Skoetz et coll., 2013 [183] Méta-analyse en réseau 14 études (1993-2010) ¹ n = 9 993 Méta-analyse en réseau 14 études (1993-2010) ¹ n = 9 993	BEACOPP(int) x 6 cycles vs ABVD x 6-8 cycles	—	AET à 5,9 ans: HR = 0,37 (ICr 95 % 0,12-1,08) ³ meilleure option : 1^{er} rang (probabilité de 66 %)	*5,9 ans : HR = 0,38 (ICr 95 % 0,20-0,75)³ meilleure option : 1^{er} rang (probabilité de 66 %) survie estimée à 5 ans: MR: 95 % vs 88 %, $\Delta = 7$ % (ICr 95 % 3-10) RDI : $\Delta = 10$ % (ICr 95 % 3-15)
	BEACOPP-14 x 8 cycles vs ABVD x 6-8 cycles	—	AET à 5,9 ans: HR = 0,51 (ICr 95 % 0,16-1,48) ³ meilleure option : 2 ^e rang (probabilité de 15 %)	*5,9 ans : HR = 0,43 (ICr 95 % 0,22-0,86)³ meilleure option : 2 ^e rang (probabilité de 35 %) survie estimée à 5 ans: MR: 95 % vs 88 %, $\Delta = 7$ % (ICr 95 % 2-9) RDI : n.d.
	BEACOPP(int) x 8 cycles vs ABVD x 6-8 cycles	—	AET à 5,9 ans: HR = 0,55 (ICr 95 % 0,23-1,13) ³ meilleure option : 3 ^e rang (probabilité de 6 %)	*5,9 ans : HR = 0,63 (ICr 95 % 0,42-0,98)³ meilleure option : 3 ^e rang (probabilité de 1 %)

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AET : absence d'échec au traitement; APP : absence de première progression; BEACOPP(int/-14) : bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone (protocoles intensifié et de 14 jours); CT : chimiothérapie; HR : rapport de risque instantané (*hazard ratio*); IC : intervalle de confiance; ICr : intervalle de crédibilité; MR : méta-régression à effet fixe; n : nombre de patients; NST : nombre de sujet à traiter pour observer un bénéfice; OMS : Organisation mondiale de la santé; RDI : reconstruction des données individuelles des patients; RR : risque relatif; SSP : survie sans progression; vs : versus.

*Objectifs primaires de la méta-analyse.

1. Période de recrutement des études.

2. Données provenant d'une seule étude.

3. L'intervalle de crédibilité de 95 % indique qu'il existe une probabilité de 95 % que la vraie valeur du rapport de risque instantané (*hazard ratio*) se trouve dans les limites de cet intervalle.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs, interprétation de la méta-analyse en réseau.

Chez les patients de stade avancé, Bauer et coll. ont montré que, comparativement à ≥ 4 cycles d'ABVD, l'effet bénéfique de ≥ 4 cycles de BEACOPP intensifié sur le contrôle tumoral (probabilité de réponse complète et progression) ne se traduit pas en avantage statistiquement significatif sur la survie globale des patients. Le même constat a été dressé lors des études *randomisées* individuelles comparant ≥ 4 cycles de BEACOPP intensifié à ≥ 4 cycles d'ABVD, où des augmentations du taux de survie globale de l'ordre de 3,6 % à 8 % ont été observées, mais n'ont pas été significatives ($p = 0,06-0,893$, $n = 70$ à 275 par bras de traitement, suivi de 4 à 7 ans) [94, 167, 168, 184]. Le manque de puissance et l'effectif insuffisant de ces études ont été évoqués pour expliquer l'incapacité à détecter un effet significatif sur la survie globale [94, 167, 168, 180, 183, 193]. Dans la méta-analyse, les résultats des analyses de sensibilité et de sous-groupe stratifiées selon les caractéristiques divergentes³² entre les études ont été similaires à ceux obtenus lors des analyses globales ($p = 0,1-0,78$).

Dans la méta-analyse en réseau de Skoetz et coll., seuls les traitements avec 6 cycles de BEACOPP intensifié, 8 cycles de BEACOPP-14 et 8 cycles de BEACOPP intensifié ont réduit significativement la probabilité de décès des patients de stade avancé³³ (réduction de 62 %, 57 % et 37 %, respectivement), mais la probabilité d'échec au traitement a été similaire.

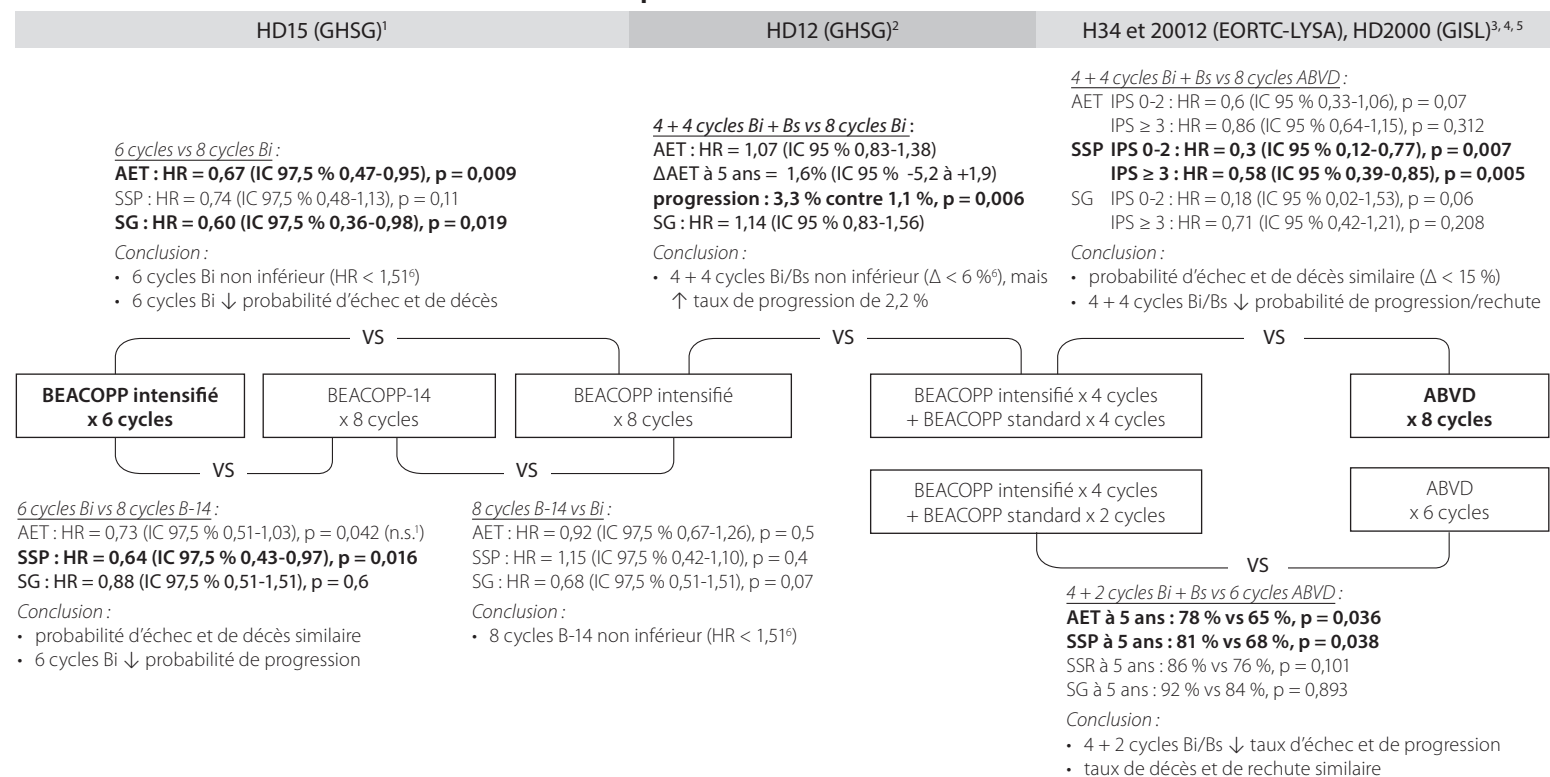
32 Les caractéristiques divergentes considérées dans les analyses de sensibilité et de sous-groupe incluaient : le protocole de chimiothérapie, le nombre de cycles de BEACOPP intensifié, la durée du suivi, les résultats préliminaires ou matures et la publication sous forme d'abrégé ou de texte intégral.

33 Les critères d'inclusion n'étaient pas uniformes d'une étude à l'autre, mais toutes les études comptaient > 60 % de patients de stades cliniques III-IV. Les patients de stades cliniques I-II *bulky* et/ou présentant des symptômes B étaient inclus à titre de patients de stade avancé dans certaines de ces études.

Toutefois, la définition d'un échec au traitement variait substantiellement selon les études. L'analyse a estimé que 6 cycles de BEACOPP intensifié et 8 cycles de BEACOPP-14 augmentent le taux de survie globale de 7 % à 10 % par rapport à 6 à 8 cycles d'ABVD. Les auteurs ont conclu que la chimiothérapie comprenant 6 cycles de BEACOPP représente la meilleure option pour maximiser la survie globale des patients de stade avancé et réduire le risque d'échec au traitement. La portée des résultats pourrait cependant être limitée chez les patients atteints d'un LH de stade clinique < III considéré comme avancé, notamment le stade IIB *bulky* et/ou présentant une atteinte extralympatique, puisque ceux-ci n'étaient pas inclus dans toutes les études considérées. Enfin, Skoetz et coll. ont reconnu que la validité externe de leur analyse pourrait être affaiblie, car les données d'efficacité et d'innocuité de 6 cycles de BEACOPP intensifié proviennent d'une seule cohorte de patients ($n = 711$). Aucune incohérence apparente entre les comparaisons directes et indirectes n'a été détectée, mais les intervalles de crédibilité étaient larges.

Les résultats présentés par Skoetz et coll. s'apparentent à ceux obtenus lors des études *randomisées* individuelles, à tout le moins en ce qui a trait à l'efficacité relative des différentes variantes de BEACOPP (schéma suivant). L'effet bénéfique de 6 cycles de BEACOPP intensifié par rapport à 8 cycles s'explique principalement par la fréquence réduite des complications précoces et tardives liées à la médication (voir la section [Toxicité de BEACOPP intensifié par rapport à l'ABVD](#)) [172]. La combinaison de 4 cycles de BEACOPP intensifié et 4 cycles de BEACOPP standard a été abandonnée par le GHSG en raison de l'augmentation du taux de progression par rapport à 8 cycles de BEACOPP intensifié [191].

Efficacité relative des différentes variantes de BEACOPP pour le traitement du LH de stade avancé



↓ : réduit ; ↑ : accroît ; ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine ; AET : absence d'échec au traitement ; B-14 : BEACOPP-14 ; Bi : BEACOPP intensifié ; Bs : BEACOPP standard ; BEACOPP : bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone ; EORTC-LYSA : European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Lymphoma Study Association ; GHSg : German Hodgkin Study Group ; GISL : Gruppo Italiano Studio Linfomi ; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; IPS : International Prognostic Score ; n : nombre de patients ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; SSR : survie sans rechute ; vs : versus.

1. Étude HD15 : résultats tirés d'Engert et coll., 2012 [172]. Suivi médian = 4 mois, n = 2 126. Seuil de signification statistique < 0,025. Patients de stade avancé (critères du GHSg).

2. Étude HD12 : résultats tirés de Borchmann et coll., 2011 [191]. Suivi médian = 69 mois, n = 1 574. Patients de stade avancé (critères du GHSg).

3. Étude H34 : résultats tirés de Mounier et coll., 2014 [94]. Suivi médian = 5,5 ans, n = 150. Patients de stade avancé (critères de l'EORTC) avec un score IPS = 0-2.

4. Étude 20012 : résultats préliminaires tirés de l'abrégeé présenté par Carde et coll. au congrès de l'ASCO de 2012 [180]. Suivi médian = 3,8 ans, n = 549. Patients de stade avancé (critères de l'EORTC) avec un score IPS ≥ 3.

5. Étude HD2000 : résultats tirés de Federico et coll., 2009 [167]. Suivi médian = 41 mois, n = 197 (cohortes ABVD et BEACOPP). Patients de stade avancé (IIB, III-IV).

6. Pour déclarer la non-infériorité, l'IC 95 du HR (étude HD15) ou celui de la différence de taux (Δ, étude HD12) ne doit pas chevaucher le seuil de non-infériorité établi.

Efficacité de BEACOPP intensifié par rapport à l'ABVD, en fonction du score IPS

Les données probantes disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions solides quant à l'effet du score IPS des patients de stade avancé sur l'ampleur du bénéfice obtenu à la suite d'un traitement avec BEACOPP intensifié par rapport à 6 à 8 cycles d'ABVD.

En 2009, les résultats matures de l'étude HD9 stratifiés en fonction du score IPS ont montré que seul le sous-groupe de patients présentant un score IPS de 2-3 a obtenu un taux de survie globale à 10 ans significativement supérieur après 8 cycles de BEACOPP intensifié comparativement à 8 cycles de BEACOPP standard ou 4 cycles de COPP-ABVD (taux non disponibles; IPS 0-1 : $p = 0,27$; IPS 2-3 : $p < 0,0027$; IPS 4-7 : $p = 0,16$) [184]. Ces sous-groupes comptaient toutefois un nombre restreint de patients dont le score IPS était connu. Néanmoins, le BEACOPP intensifié a amélioré significativement le taux d'absence d'échec au traitement à 10 ans dans tous les sous-groupes pronostiques (taux non disponibles; IPS 0-1 : $p = 0,015$; IPS 2-3 : $p < 0,0001$; IPS 4-7 : $p = 0,020$).

Trois études *randomisées* ont rapporté des données concernant l'efficacité des traitements combinant le BEACOPP intensifié et standard par rapport à l'ABVD en fonction du score IPS des patients de stade avancé. Dans l'étude HD2000 du GISEL, seuls les patients présentant un score IPS ≥ 3 ont obtenu un bénéfice significatif de survie sans progression (progression, rechute et décès) après 4 cycles de BEACOPP intensifié et 2 cycles de BEACOPP standard par rapport à 6 cycles d'ABVD (taux non disponibles; IPS 0-2 : $p = 0,125$; IPS ≥ 3 : $p = 0,038$; n non disponible), mais le score IPS (≤ 2 ou

≥ 3) n'a pas influé sur l'ampleur du bénéfice associé à BEACOPP intensifié en ce qui a trait à la survie sans échec (objectif primaire de l'étude), qui tenait également compte des réponses partielles et des maladies stables à la fin du traitement (données non rapportées) [167]. Le score IPS n'était pas un facteur de stratification lors de la *randomisation* dans l'étude HD2000. Enfin, les études *randomisées* H34 et 20012 de l'EORTC-LYSA, menées en parallèle chez des patients avec un score IPS ≤ 2 ou ≥ 3 , respectivement, ont montré que la combinaison de 4 cycles de BEACOPP intensifié et 4 cycles de BEACOPP standard augmente de 18 % et 10 % le taux de survie sans progression à 5 ans et 4 ans comparativement à 8 cycles d'ABVD (IPS ≤ 2 : 93 % contre 75 %, $p = 0,007$, $n = 145$; IPS ≥ 3 : 83,4 % contre 72,8 %, $p = 0,005$, $n = 549$) [94, 180]. Dans ces deux groupes pronostiques, le taux de survie globale n'a pas été significativement différent entre les traitements (IPS ≤ 2 : 99 % contre 92 %, $p = 0,06$; IPS ≥ 3 : 90,3 % contre 86,7 %, $p = 0,208$). Les données de l'étude 20012 proviennent d'un abrégé présenté au congrès annuel de l'ASCO en 2012. Le faible effectif de patients dans ces études pourrait expliquer l'absence de gains de survie significatifs.

Efficacité de BEACOPP intensifié par rapport à l'ABVD, en tenant compte de l'issue du traitement de sauvetage

Il y a lieu de se demander si BEACOPP intensifié apporte les bénéfices escomptés par rapport à l'ABVD lorsque l'ampleur de l'effet du traitement de sauvetage chez les patients dont la maladie récidive est prise en considération. Seule l'étude *randomisée* italienne GSM-HD du GITIL-ILL, publiée par Viviani et coll. en 2011, a comparé l'issue clinique des patients ayant reçu un traitement de sauvetage (chimiothérapie à haute dose,

suivie d'une greffe autologue de cellules souches) en raison d'une maladie récurrente ou réfractaire à un traitement initial incluant BEACOPP intensifié par rapport à l'ABVD [168]. Le taux d'absence de première progression à 7 ans a été de 10% supérieur après un traitement initial avec 4 cycles de BEACOPP intensifié et 4 cycles de BEACOPP standard par rapport à 6 à 8 cycles d'ABVD (81 % contre 71 %, $p = 0,03$). Par contre, le groupe de patients réfractaires au traitement initial avec BEACOPP a obtenu un taux de réponse complète au traitement de sauvetage inférieur à celui du groupe réfractaire à l'ABVD (35 % contre 51 %, valeur p non disponible, $n = 20$ et 45). Lorsque l'ensemble des patients était considéré ($n = 331$), les taux d'absence de seconde progression et de survie globale à 7 ans n'ont pas été significativement différents entre les groupes BEACOPP et ABVD (absence de seconde progression: 88 % contre 82 %, $p = 0,12$; survie globale: 89 % contre 84 %, $p = 0,39$).

Globalement, l'étude GSM-HD suggère que la meilleure réponse au traitement de sauvetage après 6 à 8 cycles d'ABVD semble compenser pour la fréquence plus élevée de progression et de rechute observée à la suite de ce traitement initial, de sorte qu'au bout du compte les taux de rémission et de survie sont similaires à ceux obtenus lorsqu'un traitement initial de 4 cycles de BEACOPP intensifié et de 4 cycles de BEACOPP standard est administré. Cette approche éviterait ainsi l'exposition aux risques accrus de toxicité et de décès liés à BEACOPP chez les patients qui répondraient adéquatement à la chimiothérapie ABVD (> 70 % des patients). Toutefois, la puissance de ces comparaisons était limitée par le faible nombre de patients ayant reçu un traitement de sauvetage et la courte période de

suivi de l'étude en ce qui a trait aux cas de toxicité tardive. Enfin, il n'est pas possible d'affirmer avec certitude que cette conclusion est valable par rapport à 6 cycles de BEACOPP intensifié, puisque les deux variantes du protocole BEACOPP intensifié n'ont jamais été comparées directement.

Toxicité de BEACOPP intensifié par rapport à l'ABVD

Parmi les variantes du protocole BEACOPP évalués dans le cadre d'études *randomisées*, l'option de traitement comprenant 6 cycles de BEACOPP intensifié figure parmi les moins toxiques, mais l'administration prophylactique de G-CSF demeure indispensable; d'autres soins de soutien sont aussi fréquemment requis. Le tableau suivant énumère les principaux effets indésirables de BEACOPP intensifié rapportés dans les différentes études *randomisées* et dans la méta-analyse de Bauer et coll.

Principaux effets indésirables occasionnés par les différentes variantes du protocole BEACOPP intensifié par rapport à l'ABVD lors du traitement du LH de stade avancé

Effet indésirable	BEACOPPint x 6 cycles	BEACOPP-14 x 8 cycles	BEACOPPint x 8 cycles	BEACOPPint x 4 cycles + BEACOPPstd x 4 cycles	BEACOPPint x ≥ 4 cycles vs ABVD x ≥ 4 cycles
Étude/Méta-analyse	HD15 [172]	HD15	HD15 et HD12 [191]	HD12	Bauer et coll., 2011 [178] (méta-analyse) ²
Effets indésirables précoces de grade 3-4 selon l'échelle de l'OMS:					
- hématologique, toute cause	91,7 %	79,7 %	92,4 % ¹	n.d.	n.d.
- anémie	53,2 %	55,6 %	62,1 % et 65 %	50 %	RR = 10,96 (IC 95 % 6,86-17,51), p < 0,00001
- thrombocytopénie	53,4 %	19,2 %	62,7 % et 67 %	51 %	RR = 11,53 (IC 95 % 7,30-18,23), p < 0,00001
- leucopénie	88,9 %	72,7 %	89,6 % ¹	n.d.	RR = 1,49 (IC 95 % 1,37-1,62), p < 0,00001
- neutropénie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	RR = 1,57 (IC 95 % 1,13-2,19), p = 0,0066 ²
- infection	22,3 %	20,6 %	24,7 % ¹	n.d.	RR = 7,13 (IC 95 % 3,78-13,45), p < 0,00001
- douleur	9,2 %	8,1 %	13,2 % ¹	n.d.	RR = 4,88 (IC 95 % 2,04-11,66), p = 0,00037
- alopecie	52,9 %	53,2 %	54,7 % ¹	n.d.	RR = 1,93 (IC 95 % 1,65-2,26), p < 0,00001
- mucosite	10,5 %	7,9 %	12,1 % ¹	n.d.	RR = 6,32 (IC 95 % 2,25-17,75), p = 0,00047
- pulmonaire	3,7 %	9,2 %	6,4 % ¹	n.d.	RR = 2,12 (IC 95 % 0,80-5,61), p = 0,13
- neurologique	5,0 %	12,0 %	7,6 % ¹	n.d.	RR = 1,14 (IC 95 % 0,55-2,35), p = 0,73
Décès liés à la toxicité de la CT	0,8 %	0,8 %	2,1 % et 2,4 %	3,4 %	RR = 5,05 (IC 95 % 0,25-103,87), p = 0,29

Principaux effets indésirables occasionnés par les différentes variantes du protocole BEACOPP intensifié par rapport à l'ABVD lors du traitement du LH de stade avancé (suite)

Effet indésirable	BEACOPPint x 6 cycles	BEACOPP-14 x 8 cycles	BEACOPPint x 8 cycles	BEACOPPint x 4 cycles + BEACOPPstd x 4 cycles	BEACOPPint x ≥ 4 cycles vs ABVD x ≥ 4 cycles
Effets indésirables tardifs :					
- cancer secondaire, global	2,4 %	3,1 %	4,7 % et 5,5 %	4,2 %	RR = 1,04 (IC 95 % 0,58-1,89), p = 0,89
- LMA/SMD	0,3 %	1,1 %	1,5 % et 2,7 %	1,3 %	RR = 7,84 (IC 95 % 1,04-59,29), p = 0,05
Décès liés aux cancers secondaires	0,7 %	1,1 %	1,8 % et 2,9 %	1,4 %	n.d.

BEACOPPint/std : bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone (protocole intensifié ou standard); CT : chimiothérapie; LMA/SMD : leucémie myéloïde aiguë et syndromes myélodysplasiques; LNH : lymphome non hodgkinien; n.d. : non disponible; OMS : Organisation mondiale de la santé; RR : risque relatif; vs : versus.

1. Dans l'étude HD15.

2. Dans l'étude de Bauer et coll., les données incluses dans l'analyse du paramètre évalué proviennent de 924 patients (2 études), à l'exception de la neutropénie dont les données proviennent de 197 patients (1 étude).

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Les patients traités avec 6 cycles de BEACOPP intensifié ont moins souffert d'anémie, de thrombocytopénie, de douleur et de toxicité pulmonaire que ceux traités avec 8 cycles. Comparativement à BEACOPP-14, l'administration de 6 cycles de BEACOPP intensifié a causé moins de cas de toxicité aiguë de nature neurologique et pulmonaire, mais davantage de leucopénie et de thrombocytopénie. Un nombre moindre de décès liés à la toxicité de la chimiothérapie ont été rapportés parmi les patients traités avec 6 cycles de BEACOPP intensifié ou 8 cycles de BEACOPP-14. Dans la méta-analyse de Bauer et coll., les patients traités avec ≥ 4 cycles de BEACOPP intensifié ont présenté un risque relatif 1,5-19 fois plus élevé de souffrir de toxicité aiguë de grade ≥ 3 comparativement à ceux traités avec l'ABVD ($p < 0,0004$), en particulier de toxicité hématologique, d'infection, d'alopécie, de mucosite et de douleur.

Les patients traités avec 6 cycles par rapport à 8 cycles de BEACOPP intensifié ont développé significativement moins de cancers secondaires, dont les leucémies myéloïdes aiguës et les syndromes myélodysplasiques secondaires ($p = 0,02$; LMA/SMD : $p = 0,001$). Les résultats de Bauer et coll. ont suggéré que la fréquence globale des cancers secondaires n'est pas significativement différente entre les traitements comprenant ≥ 4 cycles de BEACOPP intensifié ou ≥ 4 cycles d'ABVD. Toutefois, le faible nombre d'événements répertoriés dans les études et la durée du suivi étaient insuffisants pour comparer rigoureusement l'effet des traitements sur les complications tardives. L'augmentation du risque relatif de leucémie myéloïde aiguë et de syndrome myélodysplasique secondaire suivant un traitement avec le BEACOPP intensifié était à la limite du seuil de signification statistique ($p = 0,05$). Un suivi plus long est nécessaire pour se prononcer sur le risque de complications tardives associées à BEACOPP.

Fonctions gonadiques après 6 cycles de BEACOPP intensifié

Le cyclophosphamide et la procarbazine, deux agents alkylants inclus dans le protocole BEACOPP, sont associés à une augmentation des risques d'infertilité et d'hypogonadisme chez les hommes et les femmes traités pour un LH [117, 194-197]. Une analyse rétrospective incluant les données de 75 femmes et 146 hommes ayant participé à l'étude HD15³⁴ du GHSG, en rémission continue pendant ≥ 1 an, a effectivement suggéré que 6 cycles de BEACOPP intensifié compromettent la fertilité et les fonctions gonadiques (suivi médian de 46 et 48 mois, respectivement) [161]. Seulement 0,5% des hommes étaient fertiles après l'étude HD15 (ratio inhibine B/FSH $> 23,5$ ng/U) et la majorité de ceux ayant eu des enfants après l'étude ont eu recours à la procréation assistée. Chez les femmes, le traitement avec 6 cycles de BEACOPP intensifié a perturbé les niveaux sériques d'AMH et de FSH, particulièrement dans le groupe ≥ 30 ans (AMH: 0,0-0,1 $\mu\text{g/l}$; FSH: et 10,6-23,6 U/l), et il a retardé la reprise du cycle menstruel (> 12 mois). Seulement 55% des femmes âgées de ≥ 30 ans ont retrouvé un cycle menstruel régulier, dont une seule âgée de > 35 ans (≤ 29 ans: 88%). Enfin, la fréquence des symptômes sévères de ménopause selon l'échelle d'évaluation MRS a triplé dans le groupe de femmes âgées de ≥ 30 ans par rapport à une cohorte de référence représentative des femmes allemandes âgées de 45 à 60 ans (29% contre 8%). Toutefois, le suivi court de ces patientes n'a pas permis d'évaluer si la détérioration prématurée des fonctions gonadiques consécutive à 6 cycles de BEACOPP intensifié accroît le risque d'insuffisance ovarienne primaire.

³⁴ L'analyse rétrospective incluait les patients de stade avancé de l'étude HD15 ayant reçu 6 ou 8 cycles de BEACOPP intensifié ou 8 cycles de BEACOPP-14. Les femmes et les hommes étaient âgés de ≤ 45 ans et ≤ 57 ans au moment de l'évaluation de la fertilité.

Selon les auteurs, l'administration prophylactique de GnRH n'a pas eu d'effet bénéfique sur le maintien de la fertilité et des fonctions gonadiques.

Radiothérapie de consolidation lors du traitement du LH de stade avancé

La radiothérapie de consolidation peut être considérée après un traitement du LH de stade avancé avec l'ABVD, auquel cas les modalités dépendent de la réponse à la chimiothérapie. **La radiothérapie n'est généralement pas requise si une réponse complète est obtenue après 6 à 8 cycles d'ABVD.** Toutefois, si les patients présentaient une atteinte *bulky* (RMT $\geq 0,33$ au médiastin ou > 10 cm ailleurs) au moment du diagnostic, le site initial de cette atteinte peut faire l'objet d'une irradiation préventive de 30 à 36 Gy. Environ le tiers des experts du Québec consultés (rencontre de consensus) préconisent une telle approche. Ces cas doivent idéalement être présentés en comité du diagnostic et du traitement du cancer, notamment au regard de l'équilibre entre les bénéfices escomptés et les risques de complications tardives découlant de la radiothérapie.

Lorsque les patients montrent une réponse partielle après 6 à 8 cycles d'ABVD, une radiothérapie localisée aux atteintes résiduelles décelées par l'imagerie postchimiothérapie peut être administrée. Selon le cas, la dose varie entre 30 et 45 Gy, mais elle est habituellement de 36 à 40 Gy. Plus de la moitié des experts du Québec consultés (rencontre de consensus) se réfèrent aux résultats de la TEP/TDM postchimiothérapie afin de repérer les sites à irradier, même si cette approche n'a pas été évaluée dans le cadre d'une étude prospective avec l'ABVD. **Ainsi, les atteintes résiduelles décelées à la TDM sont habituellement irradiées si elles s'avèrent positives selon la TEP, mais elles ne le sont habituellement**

pas lorsqu'elles sont négatives selon la TEP. Toutefois, si l'ampleur de la réponse partielle à l'ABVD et le nombre d'atteintes résiduelles selon la TEP/TDM laissent présager une maladie réfractaire ou à risque élevé de récurrence, les patients sont dirigés vers un traitement de sauvetage (chimiothérapie suivie d'une AGCS) sans recourir d'abord à la radiothérapie de consolidation. Ces cas doivent être présentés en comité du diagnostic et du traitement du cancer.

Enfin, chez les patients montrant une réponse partielle après 6 cycles de BEACOPP intensifié, une radiothérapie de 30 Gy localisée aux atteintes positives selon la TEP/TDM est administrée. Les anomalies radiologiques négatives selon la TEP/TDM et le site initial d'une atteinte *bulky* ne sont pas irradiés.

Sous-sections de cette partie :

[Radiothérapie de consolidation selon la réponse à la chimiothérapie ABVD](#)

[Modalités d'administration de la radiothérapie après le traitement du LH de stade avancé avec l'ABVD dans les études récentes](#)

[Radiothérapie de consolidation selon la réponse à la chimiothérapie BEACOPP intensifié](#)

[Recommandations des guides et consensus d'experts](#)

Radiothérapie de consolidation selon la réponse à la chimiothérapie ABVD

Le tableau qui suit présente les résultats des principales études randomisées et prospectives ayant évalué le rôle de la radiothérapie pour la consolidation du traitement du LH de stade avancé selon la réponse à

la chimiothérapie ABVD [198-203]. À titre indicatif pour l'interprétation des données du tableau, le protocole MOPP-ABV a été jugé d'une efficacité similaire à celle du protocole ABVD, mais il est plus toxique (voir la section [Comparaison entre l'ABVD et les chimiothérapies d'association à base d'agents alkylants](#)) et supérieur à l'ABVPP dont l'intensité de la dose relative de doxorubicine est de 40 % inférieure à celle de l'ABVD [110, 111, 113, 200]. L'influence des caractéristiques et des limitations de ces études sur l'interprétation des résultats est discutée à la suite du tableau. D'une part, les données probantes ont démontré un bénéfice significatif de la radiothérapie sur le contrôle tumoral et la survie globale à la suite d'une réponse partielle selon la TDM après 6 à 8 cycles d'ABVD (ou une variante : 3-4 cycles de MOPP-ABV, 6 cycles d'ABVPP), mais pas à la suite d'une réponse complète chez les patients sans atteinte *bulky* initiale. Les données prospectives disponibles n'ont pas établi clairement si l'irradiation du site initial d'une atteinte *bulky* en réponse complète post-ABVD est bénéfique ou non, mais des données rétrospectives récentes ont suggéré que la radiothérapie n'est pas utile dans ce cas. D'autre part, les données disponibles suggèrent qu'un résultat de TEP/TDM négatif post-ABVD est un critère adéquat pour repérer les patients en situation de réponse complète ne requérant pas de radiothérapie. Toutefois, l'issue clinique des patients ayant reçu une radiothérapie de 30 à 35 Gy à la suite d'une réponse partielle selon la TEP/TDM post-ABVD a été inférieure à celle des patients en réponse complète, ce qui indique que, dans certains cas, la radiothérapie ne suffit pas à assurer un contrôle tumoral adéquat.

Principaux résultats des études ayant évalué la radiothérapie de consolidation selon la réponse à l'ABVD pour le traitement de première intention du LH de stade avancé

Étude	Patients	Interventions	Contrôle tumoral	Survie
Savage et coll., 2015 (abrégé) [204] Étude rétrospective du BCCA période : ≥ 2005 suivi médian = 4,6 ans n = 316 (TEP[-] post-CT : 264) ¹	Stade I <i>bulky</i> (> 10 cm) Stade II si B et/ou <i>bulky</i> Stades III-IV	CT : ABVD x 6 cycles RT guidée par la TEP post-CT : - RT 30-35 Gy aux AR > 2 cm <u>et</u> TEP(+) - pas de RT aux AR ≤ 2 cm ou > 2 cm, <u>mais</u> TEP(-)	<u>AET à 5 ans, TEP(-)</u> pts <i>bulky</i> vs non ¹ : 89 % vs 88,5 %, p = 0,50 pts <i>bulky</i> au médiastin : 89 % <u>AET à 5 ans, TEP(-) vs TEP(+)¹</u> 89 % vs 56 %, p < 0,00001 TEP(+), pts ayant reçu une RT : 60 % (69,5 % si AR médiastinale)	<u>SG à 5 ans, TEP(-)</u> pts <i>bulky</i> vs non ¹ : 96 % vs 94 %, p = 0,51 pts <i>bulky</i> au médiastin : 96 % <u>SG à 5 ans, TEP(+)¹</u> : Pts ayant reçu une RT : 94 %
Johnson et coll., 2010 [202] Analyses non <i>randomisées</i> de l'étude LY09 de l'UKLG suivi médian = 83 mois n = 702 (ABVD : 353)	Stades IB, IIB, III, IV Stades I-II si > 3 atteintes ou <i>bulky</i> (RMT ≥ 0,33 ou ≥ 10 cm)	CT (<i>randomisée</i>) A) ABVD x 6-8 cycles B) ChIVPP-EVA x 6-8 cycles ou ChIVPP-PABIOE x 3-4 cycles, en alternance IFRT, à la discrétion du clinicien ² , 30 Gy recommandé si, selon la TDM post-CT : - RC ¹ : au site initial d'une atteinte <i>bulky</i> - RP > 50 %/RCnc ¹ : aux AR, peu importe le #	*SSP à 5 ans, RT vs non (toutes CT) : 86 % vs 71 % HR = 0,43 (IC 95 % 0,30-0,60), p < 0,001 <u>Sous-groupes, *SSP à 5 ans, RT vs non :</u> Pts traités avec l'ABVD : HR = 0,42 (IC 95 % 0,27-0,65) non <i>bulky</i>, RP/RCnc post-CT : HR = 0,40 (IC 95 % 0,23-1,27) <i>bulky</i>, RP/RCnc post-CT : HR = 0,31 (IC 95 % 0,15-0,68) <i>bulky</i> , RC post-CT : HR = 0,52 (IC 95 % 0,21-1,27)	SG à 5 ans, RT vs non (toutes CT) : 93 % vs 87 % HR = 0,47 (IC 95 % 0,29-0,77) p < 0,001

Principaux résultats des études ayant évalué la radiothérapie de consolidation selon la réponse à l'ABVD pour le traitement de première intention du LH de stade avancé (suite)

Étude	Patients	Interventions	Contrôle tumoral	Survie
Aleman et coll., 2007 et 2003 [198, 199] Étude 20884 de l'EORTC suivi médian = 79 et 94 mois n = 649 (RC post-CT : 422)	Stades III-IV	CT : MOPP-ABV x 3-4 cycles, en alternance Si RC selon la TDM post-CT (<i>randomisé</i>) : A) IFRT 16-24 Gy aux atteintes initiales B) Fin du traitement Si RP > 50 % selon la TDM post-CT : IFRT 18-30 Gy aux AR (surimpression de 4-10 Gy au besoin)	RC post-CT, A vs B : *SSR à 5 ans : 85 % vs 84 % RP vs RC-A vs RC-B post-CT : SSE à 8 ans : 76 % vs 73 % vs 77 %, p = 0,97 Rechute à 8 ans : 18 % vs 14 % vs 17 %	RP vs RC-A vs RC-B post-CT : SG à 8 ans : 84 % vs 78 % vs 85 %, p = 0,25 cancers secondaires à 8 ans (cumulatif) : 5,7 % vs 12,9 % vs 5,6 % p = 0,0177 (n.s. si > 0,01)
Fermé et coll., 2006 [200] Étude H89 du GELA Brice et coll., 2001 [201] Analyse de sous-groupe suivi médian = 48 et 115 mois n = 418 (<i>bulky</i> : 61)	Stades IIIB-IV	CT (<i>randomisation 1</i>) : A) MOPP-ABV x 3 cycles B) ABVPP x 6 cycles Consolidation (<i>randomisation 2</i>) Si RC ou RCnc (RP > 75 %) selon la TDM post-CT : A) SNTI ou TNI 30 Gy (35 Gy aux atteintes initiales, 40 Gy aux AR) B) MOPP-ABV x 1 cycle ou ABVPP x 2 cycles	Consolidation, RT vs CT : SSR à 10 ans : 78 % vs 73 %, p = 0,07 MOPP-ABV, consolidé par RT vs MOPP-ABV : SSR à 10 ans : 79 % vs 76 % Pts <i>bulky</i> (médiastin), RT vs CT : SSR à 5 ans : 84 % vs 66 %, p = 0,12	Consolidation, RT vs CT : SG à 10 ans : 79 % vs 84 %, p = 0,29 MOPP-ABV, consolidé par RT vs MOPP-ABV : SG à 10 ans : 82 % vs 78 % Pts <i>bulky</i> (médiastin), RT vs CT : SG à 5 ans : 97 % vs 96 %, p = 0,97

Principaux résultats des études ayant évalué la radiothérapie de consolidation selon la réponse à l'ABVD pour le traitement de première intention du LH de stade avancé (suite)

Étude	Patients	Interventions	Contrôle tumoral	Survie
Laskar et coll., 2004 [203] Étude <i>randomisée</i> , Hôpital Mémorial de Tata (Inde) suivi médian = 63 mois n = 179 (80 avancé)	Stades I-IV	CT : ABVD x 6 cycles Si RC selon la TDM post-CT : A) IFRT 30 Gy ou EFRT 25 Gy, surimpression de 10 Gy au site <i>bulky</i> B) Fin du traitement	Tous stades, RT vs non : SSR à 8 ans : 88 % vs 76 %, p = 0,01 Stades III-IV, RT vs non : SSR à 8 ans : 78 % vs 59 %, p = 0,03	Tous stades, RT vs non : SG à 8 ans : 100 % vs 89 %, p = 0,02 Stades III-IV, RT vs non : SG à 8 ans : 100 % vs 80 %, p = 0,006

: nombre; ABV : doxorubicine, bléomycine et vinblastine; ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AET : absence d'échec au traitement; AR : atteinte résiduelle; ChlVPP : chlorambucil, vinblastine, procarbazine et prednisolone; BCCA : British Columbia Cancer Agency; CT : chimiothérapie; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GELA : Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte; Gy : gray; HR : rapport de risque instantané (*hazard ratio*); IFRT : *involved-field radiotherapy*; IPS : *International Pronostic Score*; MOPP : méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone; n : nombre de patients; n.s. : non significatif; pts : patients; RC : réponse complète; RCnc : réponse complète non confirmée (anomalie radiologique à la TDM); RMT : ratio diamètre maximal masse/thorax; RP : réponse partielle; RT : radiothérapie; STNI : *subtotal nodal irradiation*; SG : survie globale; SSE : survie sans événement; SSP : survie sans progression; SSR : survie sans rechute; TDM : tomographie par émission de positrons; TNI : *total nodal irradiation*; UKLG : United Kingdom Lymphoma Group; vs : versus.

1. TEP(-) post-ABVD : 264 patients (non *bulky* : n = 152; *bulky* médiastinal : n = 102; *bulky* non médiastinal : n = 10), aucun n'a reçu de RT. TEP(+) post-ABVD : 56 patients, dont 41 (79 %) traités avec la RT (maladie résiduelle non médiastinale : n = 12; médiastinale *bulky* ou non : n = 29 [21 *bulky*])

2. Dans l'étude LY09 publiée par Johnson et coll., la réponse postchimiothérapie selon la TDM était définie comme suit : 1) réponse complète (confirmée) : < 1,0 cm au thorax, < 0,6 cm dans l'espace rétro-crural, < 1,5 cm dans l'abdomen; 2) réponse partielle (atteintes résorbées à > 50 %) : > 2,1 cm au thorax, > 1,7 cm dans l'espace rétro-crural, > 2,6 cm dans l'abdomen; 3) réponse complète non confirmée : entre les limites des réponses complètes confirmées et partielles.

*Objectif primaire de l'étude.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Rôle de la radiothérapie de consolidation dans le cas d'une réponse complète à la chimiothérapie ABVD. L'étude *randomisée* 20884 de l'EORTC n'a pas stratifié les résultats en fonction de la présence ou non d'une atteinte *bulky* ($RMT \geq 0,35$ ou ≥ 10 cm ailleurs) au moment du diagnostic, mais 32 % des patients du groupe n'ayant pas reçu de radiothérapie après une réponse complète à la chimiothérapie présentaient une telle atteinte [198, 199]. L'études 20884 et l'étude *randomisée* H89 du GELA ont toutes deux déterminé que la radiothérapie de consolidation n'a pas d'effet sur le pronostic de contrôle tumoral et de survie chez les patients de stade avancé ayant obtenu une réponse complète ou partielle de > 75 % selon la TDM après une chimiothérapie à base d'ABVD ou d'une variante (MOPP-ABV, ABVPP; tableau ci-dessus) [198-200]. Dans le cadre de l'étude H89, une analyse de sous-groupe des patients avec une atteinte médiastinale *bulky* ($RMT \geq 0,33$) ayant obtenu une réponse complète ou partielle de > 75 % selon la TDM après la chimiothérapie (MOPP-ABV ou ABVPP) a montré une augmentation non significative de 18 % du taux de survie sans rechute à 5 ans lorsque cette réponse était consolidée à l'aide de la radiothérapie plutôt que par la chimiothérapie ($p = 0,12$, $n = 61$) [201]. Les auteurs ont conclu que la chimiothérapie est aussi efficace que la radiothérapie pour consolider le contrôle tumoral chez les patients présentant une atteinte *bulky*, même si le manque de puissance inhérent au faible effectif du sous-groupe n'appuie pas une interprétation aussi définitive.

En revanche, l'étude *randomisée* indienne publiée par Laskar et coll. et une analyse prospective non *randomisée* de l'étude LY09 ont plutôt suggéré que la radiothérapie de consolidation améliore les taux de survie sans rechute

et de survie globale chez tous les patients de stade avancé obtenant une réponse complète selon la TDM postchimiothérapie [203]. La validité externe de l'étude de Laskar et coll. est toutefois limitée par l'âge des patients (< 15 ans : 46 %), la proportion de LH de stades III-IV (45 %) et le sous-type histologique prédominant (cellularité mixte : 69 %) différent de celui trouvé chez les patients occidentaux (scléronodulaire) [203]. De plus, l'étude ne permet pas d'évaluer le rôle de la radiothérapie de consolidation chez les patients de stade avancé *bulky* ($RMT \geq 0,35$ ou ≥ 7 cm ailleurs), car les résultats n'étaient pas stratifiés en fonction de ces deux facteurs combinés.

Dans l'analyse exploratoire de l'étude LY09, publiée par Johnson et coll. en 2010, l'IFRT de consolidation postchimiothérapie a été administrée à la discrétion du clinicien traitant [202]. Les résultats ont suggéré que la radiothérapie réduit la probabilité de progression et de décès, indépendamment de la chimiothérapie administrée (ABVD, ChIVPP-EVA ou ChIVPP-PABIOE), de la réponse à cette chimiothérapie (réponse complète ou partielle à la TDM), des caractéristiques des patients et de la présentation de la maladie [202]. Toutefois, l'effet différentiel de la radiothérapie sur la survie sans progression n'a pas été significatif dans le sous-groupe des patients *bulky* ($RMT \geq 0,33$ ou ≥ 10 cm ailleurs) ayant obtenu une réponse complète selon la TDM postchimiothérapie (IC 95 % du HR = 0,21-1,27). Cette comparaison souffrait possiblement d'un manque de puissance en raison du petit nombre de patients dans ce sous-groupe ($n = 96$). Lors d'analyses multivariées, la radiothérapie a eu un effet pronostique indépendant sur le contrôle tumoral (HR = 0,33-0,50 [IC 95 % 0,22-0,51 à

0,35-0,72]), mais l'ajustement en fonction des covariables confondantes n'était pas clairement décrit. Par ailleurs, comparativement au groupe ayant reçu une radiothérapie, le groupe qui n'en avait pas reçu comptait moins de patients ayant obtenu une réponse partielle à la chimiothérapie (9 % contre 50 %) ou présentant une atteinte *bulky* au moment du diagnostic (28 % contre 63 %), mais davantage de patients atteints d'un LH de stades III-IV (54 % contre 34 %) ou avec un score IPS ≥ 4 (21 % contre 14 %), et ceux-ci étaient plus âgés (âge médian : 36 ans contre 31 ans). Il est par conséquent difficile d'interpréter les résultats exploratoires de l'étude LY09 et d'établir quels patients bénéficient davantage d'une radiothérapie de consolidation à la suite de la chimiothérapie ABVD.

L'abrége de l'étude rétrospective du BCCA (Savage et coll.), présenté au congrès de l'ASH de 2015, a montré que les taux d'absence d'échec au traitement et de survie globale à 5 ans sont similaires dans les sous-groupes de patients avec ou sans atteinte *bulky* initiale et qui n'ont pas reçu de radiothérapie à la suite d'une réponse négative selon la TEP/TDM après 6 cycles d'ABVD.

Rôle de la radiothérapie de consolidation dans le cas d'une réponse partielle à la chimiothérapie ABVD. Dans les études 20884 de l'EORTC et LY09 de l'UKLG, la radiothérapie de consolidation a semblé efficace pour assurer le contrôle local des atteintes résiduelles décelées à la TDM dans le cas d'une réponse partielle à la chimiothérapie. Dans l'étude 20884, l'issue clinique et la survie globale des patients ont été similaires à celles des patients ayant obtenu une réponse complète selon la TDM postchimiothérapie. Aleman et coll. ont toutefois indiqué qu'ils ignorent dans quelle mesure les anomalies

radiologiques sans maladie résiduelle causées par des fibroses ont influé sur l'estimation de l'effet de la radiothérapie à la suite d'une réponse partielle à la chimiothérapie puisque, selon la taille de ces anomalies, la TDM ne permet pas toujours de les distinguer des atteintes résiduelles actives.

Dans l'étude rétrospective du BCCA (abrége), la cohorte des patients en situation de réponse partielle (TEP positive) après 6 cycles d'ABVD a obtenu un taux d'absence d'échec à 5 ans significativement inférieur à celui de la cohorte en situation de réponse complète (TEP négative) post-ABVD, mais les taux de survie globale ont été similaires dans ces deux groupes. Parmi les 13 patients en situation de réponse partielle selon la TEP post-ABVD et dont la maladie a récidivé après une radiothérapie de 30 à 35 Gy (32 %), les rechutes sont survenues tant à l'intérieur qu'à l'extérieur des champs irradiés (rechute locale et hors champ : 7 patients; hors champ seulement : 5 patients). Les auteurs ont conclu que l'irradiation des atteintes résiduelles décelées à la TDM et positives à la TEP pourrait être utile chez certains patients qui obtiennent une réponse partielle à l'ABVD.

Modalités d'administration de la radiothérapie après le traitement du LH de stade avancé avec l'ABVD dans les études récentes

Le protocole des études *randomisées* récentes ayant évalué l'ABVD (6 à 8 cycles) prévoyait généralement l'administration d'une IFRT de 25 à 36 Gy au site initial d'une atteinte *bulky* (RMT $> 0,33$ -0,35 et/ou ≥ 5 -10 cm) après une réponse complète confirmée ou non selon la TDM postchimiothérapie, et de 30 à 42 Gy aux atteintes *bulky* et résiduelles dans le cas d'une réponse partielle selon la TDM postchimiothérapie [93, 114, 132, 136, 167, 168]. À la

suite de la publication des résultats de l'étude 20884 de l'EORTC en 2003, Hoskin et coll. (étude ISRCTN 64141244 du BNLI) ont modifié leur protocole et ils ont cessé d'administrer la radiothérapie aux patients présentant une atteinte *bulky* qui obtenaient une réponse complète post-ABVD [136]. L'étude HD9601 de l'Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) permettait également l'omission de la radiothérapie après une réponse complète non équivoque selon la TDM post-ABVD, indépendamment de la présence ou non d'une atteinte *bulky* au moment du diagnostic [132]. Dans le cas d'une réponse partielle avec ≥ 3 atteintes résiduelles, les patients de cette étude étaient dirigés vers un traitement de sauvetage. Les résultats de ces études sont présentés dans le [tableau présenté précédemment](#). Ces études ne permettent pas d'établir les critères d'admissibilité et les modalités de radiothérapie les plus appropriés en raison de l'absence de données comparatives directes et de la diversité des caractéristiques initiales des patients (stade clinique, facteurs pronostiques), mais elles reflètent les approches préconisées après la chimiothérapie ABVD.

***Radiothérapie de consolidation selon la réponse à la chimiothérapie
BEACOPP intensifié***

Les deux études du GHSG ayant évalué le rôle de la radiothérapie de consolidation chez les patients de stade avancé traités avec BEACOPP intensifié sont décrites dans le tableau suivant.

Principaux résultats des études ayant évalué la radiothérapie de consolidation selon la réponse au BEACOPP intensifié pour le traitement de première intention du LH de stade avancé

Étude	Interventions	Contrôle tumoral	Survie
Engert et coll., 2012 [172] Étude HD15 du GHSG suivi = 48 mois n = 2 126 ¹	CT (<i>randomisé</i>) : A) BEACOPP(int) x 6 cycles B) BEACOPP(int) x 8 cycles C) BEACOPP-14 x 8 cycles RT guidée par la TEP : Si RP > 50 % selon la TDM post-CT : - RT 30 Gy aux AR ≥ 2,5 cm selon la TDM et TEP(+)	Rechute à 12 mois post-TEP : VPN de la TEP(-) : 94,1 % RP post-CT, TEP(+) vs TEP(-) ¹ : SSP à 4 ans : 86,2 % vs 92,6 %, p = 0,022 RP/TEP(-) vs RC/RCnc post-CT ¹ : SSP à 4 ans : 92,6 % vs 92,1 %, p = n.d.	n.d.
Borchmann et coll., 2011 [191] Étude HD12 du GHSG suivi médian = 69 mois n = 1 574	A) BEACOPP(int) x 8 cycles ± RT localisée, 30 Gy B) BEACOPP(int) x 8 cycles C) BEACOPP(int) x 4 cycles + BEACOPP(std) x 4 cycles ± RT localisée, 30 Gy D) BEACOPP(int) x 4 cycles + BEACOPP(std) x 4 cycles RT, A et C : Si RC ou RP > 50 % à la TDM post-CT : - RT 30 Gy au site initialement <i>bulky</i> (≥ 5 cm) - RT 30 Gy aux AR ≥ 1,5 cm à la TDM	B/D vs A/C : *AET à 5 ans : 87 % vs 90,4 %, p = 0,08 HR = 1,29 (IC 95 % 0,97-1,73) test de non-infériorité : Δidt = -3,4 % (IC 95 % -6,6 à -0,1) non concluant (Δ ≥ 6 %²) Sous-groupes (<i>non planifié</i>) : *AET à 5 ans, RT (B/D) vs non (A/C) : RP post-CT (<i>bulky</i> ou non) ³ : Δidt = -5,8 % (IC 95 % -10,7 à -1,0) <i>bulky</i> , RC post-CT ⁴ : Δidt = -1,1 % (IC 95 % -6,2 à +4,0)	B/D vs A/C : SG à 5 ans : HR = 1,09 (IC 95 % 0,74-1,60) Δidt = -1,1 % (IC 95 % -3,5 à +1,3)

AET : absence d'échec au traitement; AR : atteinte résiduelle; BEACOPP(int/std/-14) : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone (protocoles intensifié, standard, et de 14 jours); GHSG : German Hodgkin Study Group; Gy : gray; HR : *hazard ratio*; idt : analyse en intention de traiter; IFRT : *involved-field radiotherapy*; IPS : *international prognostic score*; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; n.s. : non significatif; pts : patients; RC : réponse complète; RCnc : réponse complète non confirmée (anomalie radiologique à la TDM); RMT : ratio diamètre maximal masse/thorax; RP : réponse partielle; RT : radiothérapie; SG : survie globale; TDM : tomodensitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons; VPN : valeur prédictive négative; vs : versus.

1. Groupe RP/TEP(-) post-CT = 548 patients (1,5 % irradiés), groupe RP/TEP(+) post-CT = 191 patients (92 % irradiés), groupe RC/RCnc post-CT : 881 patients (aucun irradié).

2. Pour déclarer la non-infériorité, l'IC 95 % de la différence de taux (Δ) ne doit pas chevaucher le seuil de non-infériorité établi.

3. Sous-groupe des patients ayant obtenu une réponse partielle à la chimiothérapie : groupe RT(-) = 323 patients (22,9 % irradiés), groupe RT(+) = 368 patients (94 % irradiés).

4. Sous-groupe des patients *bulky* ayant obtenu une réponse complète à la chimiothérapie : groupe RT(-) = 221 patients (2,3 % irradiés), groupe RT(+) = 181 patients (86,7 % irradiés).

*Objectif primaire de l'étude.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Dans l'étude HD12, l'analyse en intention de traiter n'a pas permis de démontrer la non-infériorité³⁵ du BEACOPP intensifié sans consolidation par rapport à la chimiothérapie suivie d'une radiothérapie de consolidation de 30 Gy en ce qui a trait à l'absence d'échec au traitement à 5 ans [191]. Après un suivi médian de 69 mois, l'absence de radiothérapie de consolidation n'a pas augmenté significativement la probabilité d'échec au traitement ($p = 0,08$) et elle n'a pas eu d'effet sur la probabilité de décès. À l'exemple de l'analyse globale, les analyses de sous-groupes non planifiées n'ont pas exclu que la chimiothérapie seule ait un effet délétère sur le taux d'absence d'échec au traitement à 5 ans par rapport à la chimiothérapie suivie d'une radiothérapie de consolidation, ni chez les patients obtenant une réponse partielle au BEACOPP intensifié ($n = 323$ et 368), ni chez les patients *bulky* obtenant une réponse complète au BEACOPP intensifié ($n = 221$ et 181). Dans ces deux sous-groupes, respectivement 22,9 % et 2,3 % des patients affectés au traitement sans radiothérapie ont tout de même été irradiés. Ainsi, il est probable que l'effet délétère de l'omission de la radiothérapie après une réponse partielle au BEACOPP intensifié ait été sous-estimé. Par ailleurs, ces analyses de sous-groupes n'avaient probablement pas l'effectif et la puissance requise afin d'évaluer la non-infériorité de l'omission de la radiothérapie en fonction de la réponse postchimiothérapie. Néanmoins, les auteurs ont conclu que dans le cas d'une réponse complète au BEACOPP intensifié, l'irradiation d'un site initialement *bulky* peut être omise sans effet délétère sur le contrôle tumoral, vraisemblablement en raison du faible chevauchement de l'IC 95 % au-delà du seuil de non-infériorité de l'absence

35 Dans l'étude HD12, la marge d'infériorité est définie comme une différence de 6 % entre les taux d'absence d'échec au traitement à 5 ans des groupes comparés.

d'échec au traitement (borne inférieure de l'IC 95 % : -6,2 %; seuil de non-infériorité : -6,0 %).

Dans l'étude subséquente HD15, la valeur prédictive négative élevée de la TEP postchimiothérapie (BEACOPP intensifié ou BEACOPP-14) en ce qui a trait à la probabilité de rechute à 12 mois a montré qu'une réponse négative selon la TEP semble être une approche adéquate pour repérer les anomalies radiologiques de > 2,5 cm sans maladie résiduelle et ne nécessitant pas de radiothérapie de consolidation [172]. Dans le groupe présentant de telles anomalies, qui n'ont pas été irradiées, le taux de survie sans progression à 4 ans a été similaire à celui du groupe ayant obtenu une réponse complète postchimiothérapie, et significativement supérieur à celui du groupe traité avec la radiothérapie en raison d'une réponse partielle positive selon la TEP postchimiothérapie. Engert et coll. ont conclu que, dans le cas d'une réponse partielle au BEACOPP intensifié ou au BEACOPP-14, l'irradiation des atteintes résiduelles négatives selon la TEP peut être omise sans effet délétère sur le contrôle tumoral.

Recommandations des guides et consensus d'experts

Chez les patients de stade avancé traités avec l'ABVD, l'ESMO et le BCSH recommandent une radiothérapie localisée confinée aux atteintes résiduelles de > 1,5 cm selon la TDM [83, 141]. Le NCCN emploie plutôt la TEP/TDM pour déceler les atteintes résiduelles en réponse partielle (score de Deauville 4, ou 5 si la biopsie est négative) pour lesquelles une radiothérapie de consolidation de type ISRT peut être considérée [8]. Toutefois, les patients devraient être dirigés vers un traitement pour une maladie réfractaire plutôt

que vers la radiothérapie de consolidation si les atteintes résiduelles sont confirmées par biopsie (score de Deauville 5 et biopsie positive) [8]. Le BCSH considère pour sa part qu'il n'est pas clairement établi chez ces patients si l'omission de la radiothérapie est sécuritaire lorsque ces atteintes résiduelles décelées à la TDM sont négatives selon la TEP. Contrairement à l'ESMO, le BCSH et le NCCN recommandent également de considérer l'administration d'une radiothérapie localisée ciblant le site initial d'une atteinte *bulky* si une réponse complète à l'ABVD est obtenue. Les doses recommandées par le BCSH et le NCCN, respectivement, sont de 30 Gy et 30-45 Gy aux atteintes résiduelles, et de 30 Gy et 30-36 Gy au site initial d'une atteinte *bulky*. Selon les données colligées dans la pratique par la British Columbia Agency Lymphoid Cancer Database concernant les patients atteints d'un LH de stade avancé traités avec l'ABVD ou une variante, après 2005, la radiothérapie de consolidation était administrée à la discrétion du clinicien, mais elle ciblait généralement les sites initialement *bulky* et les anomalies radiologiques de ≥ 2 cm positives selon la TEP, lorsque possible [170].

Le NCCN et le BCSH indiquent que la radiothérapie n'est pas requise chez les patients de stade avancé traités avec le BEACOPP intensifié qui obtiennent une réponse métabolique complète selon la TEP/TDM à la fin de la chimiothérapie (NCCN : score de Deauville 1-2) [8, 83]. À l'exemple du NCCN, l'ESMO recommande l'irradiation localisée des atteintes résiduelles de $> 2,5$ cm positives selon la TEP (NCCN : ISRT, score de Deauville 3-4) [8, 141]. Les doses recommandées par le BCSH et le NCCN sont de 30 Gy et 30-36 Gy, respectivement.

Traitement du LH de stade avancé chez les patients âgés de 60 ans ou plus

Selon les données épidémiologiques recueillies dans des registres de cancers anglais, suédois, néerlandais et américains, les patients âgés de ≥ 60 -65 ans représentaient entre 10 % et 21 % des cas de LH répertoriés entre 1985 et 2009 [205-209]. Ces patients constituent une population très hétérogène en ce qui a trait à l'espérance de vie, à la présence de comorbidités et au statut fonctionnel. Dans les études rétrospectives publiées entre 2007 et 2015, 41 % à 90 % des patients âgés de ≥ 60 ans souffraient de comorbidités [210-213]. Les comorbidités les plus fréquentes incluaient les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, les maladies pulmonaires obstructives chroniques et le diabète [207, 211]. Tous traitements et stades cliniques confondus, le pronostic de survie des patients âgés de > 60 ans s'est amélioré au fil du temps, mais il demeure nettement inférieur à celui des patients plus jeunes (survie globale ou spécifique au LH à 5 ans : 46-59 % contre 82-88 %; survie relative à 5 ans : 54-59 % contre 86-87 %) [205-207, 209]. Les données disponibles suggèrent que le pronostic de survie des patients âgés de ≥ 70 ans serait encore plus sombre que celui des patients âgés de 60-69 ans (abordé plus loin dans cette section). Outre l'âge, la fragilité et les autres caractéristiques cliniques des patients, l'intensité du traitement ainsi que l'adhésion et la tolérance au traitement sont autant de facteurs évoqués pour expliquer le pronostic plus sombre des aînés atteints du LH [159, 214-216].

À l'échelle internationale, les experts conviennent que l'ABVD est probablement trop toxique chez les patients aînés, particulièrement

chez ceux jugés frêles ou âgés de > 70 ans, notamment en raison des risques de toxicité cardiaque et pulmonaire découlant de la doxorubicine et de la bléomycine [159, 217]. Néanmoins, encore aujourd'hui, l'approche thérapeutique optimale à adopter pour traiter ces patients ne fait pas consensus [83, 214, 218]. Malgré le manque de données prospectives, l'ABVD demeure la chimiothérapie privilégiée par la majorité des experts du Québec pour le traitement de première intention du LH de stade avancé chez les patients âgés de ≥ 70 ans (rencontre de consensus). Le BEACOPP ne doit pas être administré aux patients âgés de ≥ 60 ans. Afin de limiter le risque de toxicité pulmonaire, le recours à des protocoles de chimiothérapie à base d'anthracycline, mais ne contenant pas de bléomycine, peut être envisagé, notamment l'AVD (doxorubicine, vinblastine, dacarbazine) et le PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicine et gemcitabine). En ce qui concerne les options de chimiothérapie sans anthracycline, les données disponibles suggèrent que le CHIVPP est peu efficace chez les patients âgés, alors que le VEPEMB semble mal toléré par les patients frêles ou souffrant de comorbidités. Une évaluation gériatrique peut être utile pour repérer les patients présentant un risque accru d'intolérance à certains agents de chimiothérapie, pour lesquels une surveillance plus étroite ou davantage de soins de soutien pourraient être nécessaires, notamment les patients frêles, souffrant de comorbidités ou ceux dont le statut fonctionnel est altéré.

Les études récentes ayant évalué la prise en charge du LH spécifiquement chez les patients âgés de ≥ 60 ans sont peu nombreuses, souvent

rétrospectives, et comptent un faible effectif ($n = 10-147$) [185, 208, 210-213, 217, 219-226]. La comparaison indirecte de ces études ne permet pas de tirer de conclusions en raison des disparités observées en ce qui a trait aux caractéristiques initiales des patients (stade clinique, facteurs pronostiques, comorbidités) et aux critères et outils utilisés pour évaluer leur condition générale. Par ailleurs, les résultats stratifiés en fonction de la chimiothérapie utilisée ou du stade de la maladie ne sont pas toujours disponibles.

Les principaux résultats d'efficacité de l'ABVD et des autres protocoles de chimiothérapie sont présentés dans deux tableaux distincts. Un troisième tableau résume les données concernant l'innocuité des différentes chimiothérapies. Ces tableaux et les discussions qui s'y rattachent se trouvent dans les sous-sections suivantes :

Efficacité de l'ABVD chez les patients âgés de 60 ans ou plus

Efficacité des autres protocoles de chimiothérapie chez les patients âgés de 60 ans ou plus

Toxicité de l'ABVD et des autres protocoles de chimiothérapie chez les patients âgés de 60 ans ou plus

Efficacité de l'ABVD chez les patients âgés de 60 ans ou plus

Les principaux résultats de 4 études ayant évalué l'ABVD, suivi au besoin d'une radiothérapie, pour le traitement du LH chez les patients âgés de ≥ 60 ans sont présentés dans le tableau suivant [210, 212, 217, 223]. Toutefois, dans l'étude d'Evens et coll. (2012), les patients n'ont pas tous été traités avec l'ABVD [212]. Les sujets de ces 4 études ont été traités entre 1997 et 2012. Trois études jugées désuètes ou présentant des limitations

importantes n'ont pas été retenues (taille de la cohorte insuffisante, description insuffisante des caractéristiques des patients et des résultats, ABVD et comparateur administrés à des périodes différentes) [211, 221, 224]. Globalement, les taux de réponse complète à l'ABVD chez les patients âgés de ≥ 60 ans ont été inférieurs à ceux obtenus chez les patients de tous âges des études récentes (45-80 % contre 67-89 %; tiré du [tableau présenté précédemment](#)). Dans les cohortes ≥ 60 ans analysées par Stamatoullas et coll. et Evens et coll. (2012), 35 % et 80 % de tous les décès rapportés ont été attribués au LH. La toxicité de l'ABVD a aussi occasionné un nombre important de décès parmi ces patients (consulter la section [Toxicité de l'ABVD et des autres protocoles de chimiothérapie chez les patients âgés de 60 ans ou plus](#)).

Les analyses de régression univariées et multivariées, effectuées par Stamatoullas et coll. et Evens et coll. (2012) respectivement, ont suggéré que, tous stades confondus, la survie globale des patients âgés de ≥ 70 ans est significativement altérée par rapport à ceux âgés de 60-69 ans après un traitement avec l'ABVD (en majorité) [210, 212]. De plus, un stade clinique III-IV, un statut ECOG ≥ 1 (Stamatoullas et coll., analyses univariées) et la perte d'activité de la vie quotidienne (Evens et coll., analyse multivariée) ont augmenté de 2 à 3 fois la probabilité de décès des patients. Les facteurs défavorables indépendants déterminés par Evens et coll. (≥ 70 ans ou perte d'activité de la vie quotidienne) n'ont pas augmenté significativement la probabilité de progression ($p = 0,06$ et $0,055$). Cependant, un modèle pronostique élaboré par Evens et coll. a estimé que la présence de l'un ou l'autre de ces facteurs défavorables réduit significativement les taux

de survie sans progression et de survie globale à 5 ans (16 % et 22 % inférieurs, respectivement), alors que ces taux à 5 ans ont été estimés à 0 % lorsque les 2 facteurs sont présents. Cela dit, dans l'étude d'Evens et coll., ni les analyses multivariées ni le modèle pronostique n'ont été ajustés en fonction du traitement administré (voir la troisième note au bas du tableau). De plus, contrairement aux analyses multivariées, le modèle pronostique n'a pas tenu compte des covariables confondantes déterminées lors des analyses univariées (antécédents de maladie coronarienne, score CIRS-G, statut fonctionnel de l'ECOG, symptômes B, albumine sérique, atteinte de la moelle osseuse ou extralymphatique et stade de la maladie).

Principaux résultats des études ayant évalué l'ABVD pour le traitement de première intention du LH chez les patients âgés de 60 ans ou plus

Étude	Patients	Intervention	Contrôle tumoral	Survie
Étude prospective :				
Proctor et coll., 2012 [217] Étude SHIELD du SNLG (phase II) suivi médian : 36 mois n (ABVD) = 22 (1 frêle)	60-73 ans, frêles ou non (ACE-27 modifié) Stade avancé : IB, IIB, III, IV - SP-ECOG ≤ 1 : 90 %	ABVD x > 2 cycles (RT : n.d.)	RC : 45 % Rémission à 3 ans : 82 %	SG à 3 ans : 82 % Décès par LH : aucun
Études rétrospectives :				
Stamatoullas et coll., 2015 [210] suivi médian : 58 mois n = 147 (84 avancé)	60-88 ans, tous stades - stade avancé (EORTC) : 57 % - > 70 ans : 42 % - SP-ECOG ≤ 1 : 76 % - comorbidités (Charlson) : 41 %	ABVD x ≥ 1 cycle ± RT	RC : 80 % rechute : 20 %	SG à 5 ans : 67 % Décès par LH : 12 % (35 % des décès) <i>SG, analyse univariée :</i> ≥ 70 vs 60-69 ans : HR = 1,8 (IC 95 % 1,0-3,2), p = 0,036 Stades III-IV vs I-II : HR = 2,0 (IC 95 % 1,1-3,7), p = 0,022 ECOG ≥ 1 vs 0 : HR = 3,0 (IC 95 % 1,6-6,7), p = 0,0001 CT modifiée vs non : HR = 1,74 (IC 95 % 1,0-3,0), p = 0,051
Evens et coll., 2013 [223] Étude E2496 de l'ECOG suivi médian : 6,4 ans ¹ n (ABVD) = 23 n (Stanford V) = 21	60-83 ans Stades limité défavorable (I-II bulky) et avancé (III-IV) - SP-ECOG ≤ 1 : 98 % - IPS ≥ 3 : 39 %	A) ABVD x 6-8 cycles ± RT 36 Gy B) Stanford V x 3 cycles + RT 36 Gy	ABVD, ≥ 60 ans vs global ¹ : RC/RCnc : 65 % vs 73 % *SSP à 5 ans : 53 % vs 74 %	ABVD, ≥ 60 ans vs global ¹ : SG à 5 ans : 64 % vs 88 %

Principaux résultats des études ayant évalué l'ABVD pour le traitement de première intention du LH chez les patients âgés de 60 ans ou plus (suite)

Étude	Patients	Intervention	Contrôle tumoral	Survie
			RC : 73 %	
			Stade avancé : SSP à 5 ans : 36 %	Stade avancé : SG à 5 ans : 46 % Décès par LH : 37 % (80 % des décès)
Evans et coll., 2012 [212] suivi médian : 66 mois n = 95 (61 avancé)	60-89 ans, tous stades - stade avancé (III-IV) : 64 % - > 70 ans : 40 % - SP-ECOG ≤ 1 : 73 % - comorbidité (CIRS-G) ² : 61 % - syndrome gériatrique : 13 % - perte d'AVQ : 13 % - frêle ² : 26 %	Tx à base d'ABVD ³ (n = 67) ou Tx divers ³ (n = 28)	<u>SSP, analyse multivariée :</u> > 70 vs 60-70 ans : HR = 1,76 (IC 95 % 0,98-3,16), p = 0,06 ↓ AVQ vs non : HR = 2,47 (IC 95 % 0,98-6,21), p = 0,055 <u>SSP à 5 ans, modèle pronostique :</u> 0 vs 1 vs 2 facteurs de risque (> 70 ans ou ↓ AVQ) : 55 % vs 39 % vs 0 %, p < 0,0001	<u>SG, analyse multivariée :</u> > 70 vs 60-70 ans : HR = 2,24 (IC 95 % 1,16-4,33), p = 0,02 ↓ AVQ vs non : HR = 2,71 (IC 95 % 1,07-6,84), p = 0,04 <u>SG à 5 ans, modèle pronostique :</u> 0 vs 1 vs 2 facteurs de risque (> 70 ans ou ↓ AVQ) : 73 % vs 51 % vs 0 %, p < 0,0001

↓ : réduction (perte); ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; ACE-27 : *Adult Comorbidity Evaluation-27*; AVQ : activité de la vie quotidienne; CIRS-G : *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; Gy : Gray; HR : *hazard ratio*; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; RC : réponse complète; RCnc : réponse complète non confirmée; RT : radiothérapie; SG : survie globale; SNLG : Scotland and Newcastle Lymphoma Group; SP-ECOG : statut de performance de l'ECOG; SSP : survie sans progression; Tx : traitement; vs : versus.

1. Tiré de Gordon et coll., 2013 [93] (analyse finale de l'étude E2496, tous âges confondus).

2. Dans l'étude d'Evans et coll. (2012), les patients étaient considérés comme non frêles s'ils présentaient toutes les caractéristiques suivantes : ≤ 2 comorbidités de grade 3 et aucune comorbidité de grade 4 selon l'échelle CIRS-G, aucune perte d'activité de la vie quotidienne et absence de syndrome gériatrique.

3. Evans et coll. (2012) n'ont pas décrit la nature des traitements à base d'ABVD. Les traitements divers (sans ABVD) incluaient : les traitements à base de MOPP, le BCVP, le CHVP, la radiothérapie seule, le CHOP, les soins palliatifs, le BEACOPP et la surveillance active.

*Objectif primaire de l'étude.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs

Efficacité des autres protocoles de chimiothérapie chez les patients âgés de 60 ans ou plus

À la suite d'ateliers traitant du LH chez les patients âgés, tenus lors de conférences internationales en 2001 et 2002³⁶ qui visaient à élaborer des approches pour mieux comprendre les particularités et améliorer l'issue clinique de cette catégorie de patients, plusieurs groupes de recherche ont entamé des études de phase II afin d'évaluer des approches thérapeutiques pouvant remplacer l'ABVD [217, 219, 220, 222, 226]. Les résultats principaux de 4 de ces études et de 2 études rétrospectives menées chez des patients âgés de ≥ 60 ans sont présentés dans le tableau suivant [217, 219, 222, 226]. À une exception près, les études retenues concernent des patients traités entre 1995 et 2007. Puisque le COPP-ABVD n'est plus administré et que le BEACOPP et le BACOPP occasionnent des taux inacceptables de décès chez les patients âgés de ≥ 60 ans (12-21 %), les études ayant évalué ces protocoles de chimiothérapies ne sont pas décrites dans le tableau suivant [185, 220].

36 Le 5th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (Cologne, 2001) et la 8th International Conference on Malignant Lymphoma (Lugano, 2002).

Principaux résultats des études ayant évalué des chimiothérapies autres que l'ABVD pour le traitement de première intention du LH chez les patients âgés de 60 ans ou plus

Étude	Patients	Intervention	Contrôle tumoral	Survie
Études prospectives :				
Forero-Torres et coll., 2015 [226] Étude de Seattle Genetics, Inc. (phase II) suivi médian : 17 mois n = 27 (17 avancé)	64-92 ans, tous stades - stade avancé (III-IV) : 63 % - ≥ 75 ans : 63 % - SP-ECOG ≤ 1 : 78 % - comorbidités (OARS) : 52 % - déficit ≥ 1 domaine éval. gériatrique ¹ : 81 % - non candidat aux CT conventionnelles : 52 %	Brentuximab védotine x ≥ 16 cycles (si bénéfice clinique)	RC : 73 %, durée médiane 9,2 mois RO : 92 %, durée médiane 9,1 mois SSP médiane : 10,5 mois SSP maintenue > 1 an : 6/27 pts <u>Pts en rémission depuis > 1 an :</u> SSP médiane après l'arrêt de la CT : 6,5 mois (≥ 13,4 à ≥ 22,3 mois)	Survie médiane : n.a. (≥ 4,6 à ≥ 24,9 mois) Décès par LH : 11 % (3/5 décès)
Proctor et coll., 2012 [217] Étude SHIELD du SNLG (phase II) suivi médian : 36 mois n (VEPEMB) = 72 n (ChIVPP) = 19 (5 frères)	60-85 ans, non frères (ACE-27 modifié) Stade avancé : IB, IIB, III, IV - SP-ECOG ≤ 1 : 72 % 61-86 ans, frères ou non (ACE-27 modifié) Stades limité (IA, IIA) et avancé (IB, IIB, III, IV) - SP-ECOG ≤ 1 : 44 %	VEPEMB x 6 cycles ± RT ChIVPP x ≥ 2 cycles (RT : n.d.)	RC : 61 % SSP à 3 ans : 53 % Rechute : 2 cas (5 % des RC) <u>Stade avancé :</u> RC : 21 % <u>Patients frères :</u> RC : 0/5 pts	SG à 3 ans : 62 % Survie médiane : 18 mois Patients frères : Survie médiane : 7 mois Décès par LH : 5/5 pts
Böll et coll., 2011 [219] Étude du GHSG (phase II) suivi médian : 37 mois n = 59 (55 avancé)	60-75 ans Stades limité défavorable et avancé (GHSG) - stade avancé : 93 % - index OMS ≤ 2 - fonctions normales des organes	PVAG x 6-8 cycles ± RT 30 Gy	*RC/RCnc : 78 % <u>Stade avancé :</u> SSP à 3 ans : 56 % SSP-LH/Tx ² à 3 ans : 64 %	<u>Stade avancé :</u> SG à 3 ans : 64 % Survie au LH/Tx ² à 3 ans : 73 % Décès par LH : 13,6 % (47 % des décès)
Levis et coll., 2004 [222] Étude de l'IIL (phase II) suivi : ≥ 1 an n = 105 (57 avancé)	66-83 ans, tous stades - stade avancé (IIB-IV) : 54 % - maladies concomitantes : 37 %	Stade limité : VEPEMB x 3 cycles, IFRT 30 Gy Stade avancé : VEPEMB x 6 cycles ± RT 30 Gy	<u>Stade avancé :</u> RC : 58 % SSR à 5 ans : 66 % AET à 5 ans : 34 % <u>Comorbidité vs non (tous stades) :</u> RC : 66 % vs 82 %, p < 0,01 SSR à 5 ans : 85 % vs 76 %, p = ns AET à 5 ans : 64 % vs 40 %, p = 0,02	<u>Stade avancé :</u> SG à 5 ans : 32 % Survie au LH à 5 ans : 37 % <u>Comorbidité vs non (tous stades) :</u> SG à 5 ans : 69 % vs 54 %, p < 0,01 SG-LH à 5 ans : 74 % vs 59 %, p = 0,02

Principaux résultats des études ayant évalué des chimiothérapies autres que l'ABVD pour le traitement de première intention du LH chez les patients âgés de 60 ans ou plus (suite)

Étude	Patients	Intervention	Contrôle tumoral	Survie
Études rétrospectives :				
Kolstad et coll., 2007 [213] suivi médian : 41 mois n = 29 (18 avancé)	60-91 ans, tous stades - stade avancé (IIB-IV) : 62 % - maladies concomitantes : 55 % - IPS ≥ 4 : 17 %	Stade limité : CHOP-21 x 2-4 cycles, IFRT 30-35 Gy Stade avancé : CHOP-21 x 6-8 cycles ± RT 30-35 Gy	RC : 93 % Stade avancé : RC post-CT : 72 % SSP à 3 ans : 72 %	Stade avancé : SG à 3 ans : 67 % Décès par LH : 14 % (57 % des décès)
Weekes et coll., 2002 [225] Données du NLSG période : 1982-1998 suivi médian : 5 ans n(ChIVPP-ABV) = 86 (≥ 60 ans : 25) n(ChIVPP) = 176 (≥ 60 ans : 31)	< 60 ans et ≥ 60 ans Parmi les patients ≥ 60 ans : - stade avancé (III-IV) : 73 % - SP-K < 70 : 21 %	A) ChIVPP-ABV x 6 cycles B) ChIVPP x 6 cycles	≥ 60 ans, A vs B : RO : 90 % vs 77 %, p < 0,05 SSP à 5 ans : 52 % vs 24 %, p = 0,011 RR = 0,40 (IC 95 % 0,19-0,83), p = 0,014	≥ 60 ans, A vs B : SG à 5 ans : 67 % vs 30 %, p = 0,0086 RR = 0,34 (IC 95 % 0,15-0,79), p = 0,012 Décès par LH : 4 % vs 42 % (14 % vs 54 % des décès)

AET : absence d'échec au traitement; ACE-27 : *Adult Comorbidity Evaluation-27*; AVQ : activité de vie quotidienne; ChIVPP : chlorambucil, vinblastine, procarbazine et prednisolone; CHOP-21 : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone; CT : chimiothérapie; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; GHSH : German Hodgkin Study Group; Gy : Gray; IFRT : *involved field radiotherapy*; IIL : Intergruppo Italiano Linfomi; n : nombre de patients; NLSG : Nebraska Lymphoma Study Group; n.a. : non atteinte; n.s. : non significatif; OARS : questionnaire de l'Older American Resources and Services; OMS : Organisation mondiale de la santé; pt : patient (PVAG : prednisone, vinblastine, doxorubicine et gemcitabine; RC : réponse complète; RCnc : réponse complète non confirmée; RO : réponse objective (réponse complète + réponse partielle); RR : risque relatif; RT : radiothérapie; SG : survie globale; SNLG : Scotland and Newcastle Lymphoma Group; SP-ECOG : statut de performance de l'ECOG; SP-K : statut de performance de Karnofsky; SSP : survie sans progression; SSR : survie sans rechute; VEPEMB : vinblastine, cyclophosphamide, prednisolone, procarbazine, étoposide, mitoxantrone et bléomycine; vs : versus.

1. Dans l'étude de Forero-Torres et coll., les domaines d'évaluation gériatriques incluaient le statut fonctionnel, les comorbidités, la nutrition, les fonctions cognitives et le soutien social.

2. Dans l'étude de Böll et coll., la SSP-LH/Tx et la survie au LH/Tx excluaient les décès ne découlant pas du LH, de la toxicité des traitements de première intention ou de sauvetage, ou de causes inconnues.

*Objectif primaire de l'étude.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Brentuximab védotine. En dépit d'un suivi court (médiane : 17 mois), les résultats préliminaires présentés par Forero-Torres et coll. ont montré que le brentuximab védotine permet une stabilisation ou une régression de la maladie chez l'ensemble des patients traités, y compris chez ceux jugés inadmissibles à l'ABVD en raison de leur âge ou de comorbidités. Au moment de l'analyse, 6 des 27 patients étaient en rémission depuis > 1 ans malgré l'arrêt du traitement après 5 à 23 cycles de chimiothérapie. Deux cohortes distinctes ont été ajoutée à cette étude afin d'évaluer si l'association de la dacarbazine ou de la bendamustine au brentuximab védotine permettait de prolonger la durée de la réponse obtenue par rapport au brentuximab védotine en monothérapie.

VEPEMB. Levis et coll. ont rapporté que, chez les patients traités avec le VEPEMB, les comorbidités n'ont pas eu d'effet significatif sur le taux de survie sans rechute à 5 ans, mais qu'elles ont réduit significativement les taux de réponse complète, d'absence d'échec au traitement et de survie globale ou spécifique à la maladie à 5 ans [222]. Levis et coll. ont indiqué que ces résultats ont été corroborés par des analyses multivariées, mais ils n'ont pas rapporté les données à l'appui de cette affirmation. Ces résultats suggèrent que le VEPEMB est moins bien toléré par les patients souffrant de comorbidités, mais les comorbidités ne semblent pas compromettre l'efficacité du contrôle tumoral une fois la réponse complète obtenue.

PVAG. Une comparaison indirecte entre les données de Böll et coll. et celles tirées des études SHIELD et E2496 soulève la possibilité que chez les patients de stade avancé âgés de ≥ 60 ans, l'efficacité du PVAG serait semblable à celle de l'ABVD en ce qui a trait aux taux de réponse complète

(PVAG : 78 %; ABVD : 45-65 %), de survie sans progression à 3 ou 5 ans (PVAG : 56 %; ABVD : 53 %) et de survie globale à 3 ou 5 ans (PVAG : 64 %; ABVD : 64-82 %; tiré du [tableau présenté précédemment](#)). Toutefois, la validité externe de cette étude est limitée, puisque les participants étaient tous en bonne condition générale.

CHOP-21. L'analyse de Kolstad et coll. a suggéré que le contrôle tumoral et la survie globale des patients de stade avancé âgés de ≥ 60 ans traités avec le CHOP-21 s'apparentent à ceux obtenus avec le PVAG et l'ABVD, mais l'étude incluait seulement 18 patients de stade avancé.

ChIVPP. Weekes et coll. ont rapporté que, comparativement au ChIVPP-ABV, le ChIVPP seul réduit significativement le taux de réponse objective et accroît le risque relatif de progression et de décès chez les patients âgés de ≥ 60 ans [225]. Davantage de patients sont décédés après une progression du LH dans la cohorte ChIVPP seul, mais le faible effectif de l'étude n'a pas permis de déterminer si cette différence était significative. Dans l'étude SHIELD, seule une minorité de patients de stade avancé non frêles ont obtenu une réponse complète au ChIVPP. En fait, indépendamment du traitement administré (ABVD, CLVPP ou autre, sauf VEPEMB), tous les patients frêles de l'étude SHIELD sont décédés sans obtenir de réponse complète au traitement (12 cas de progression du LH et 1 cas de septicémie).

Toxicité de l'ABVD et des autres protocoles de chimiothérapie chez les patients âgés de 60 ans ou plus

Le tableau suivant compare l'innocuité de l'ABVD et celle des autres protocoles de chimiothérapie chez les patients âgés de ≥ 60 ans. Les

études portant sur ces patients plus âgés étant fréquemment de nature rétrospective, les données concernant l'innocuité ne sont pas toujours exhaustives ou de bonne qualité. La fréquence des cas de toxicité aiguë de grades 3-4 et des décès liés au traitement observés chez les patients âgés de ≥ 60 ans suggère que l'ABVD est moins bien toléré que les autres chimiothérapies, notamment en raison de la toxicité pulmonaire liée à la bléomycine. Stamatoullas et coll. et Evens et coll. (2013) n'ont identifié aucun facteur permettant de prédire la toxicité de la bléomycine chez les patients âgés de ≥ 60 ans [210, 223]. En revanche, dans l'étude d'Evens et coll. de 2012, la réaction de toxicité attribuable à la bléomycine a été observée uniquement chez les patients ayant reçu du G-CSF ($p = 0,0001$) [212]. Le VEPEMB peut aussi occasionner de la toxicité pulmonaire liée à la bléomycine [217]. Böll et coll. ont indiqué qu'un des 2 cas de toxicité pulmonaire observés dans leur étude pourrait être attribuable à la gemcitabine contenue dans le protocole PVAG [219].

Dans ce groupe d'âge, les réactions de toxicité aiguë de grades 3-4 les plus fréquentes ont été de nature hématologique, sauf chez les patients traités avec le brentuximab védotine [226]. Proctor et coll. et Levis et coll. (2004) ont rapporté que l'administration de G-CSF a été nécessaire chez tous les patients traités avec le VEPEMB, principalement lors des 3 derniers cycles de traitement [217, 222]. Les données suggèrent que les patients traités avec le PVAG et le VEPEMB ont davantage souffert d'infections de grades 3-4 que ceux traités avec l'ABVD. Kolstad et coll. suspectent que le CHOP-21 ne réduit probablement pas le risque de toxicité cardiaque par rapport à l'ABVD, puisque la dose de doxorubicine administrée à chaque cycle est

identique [213]. Les neuropathies de grade 3 consécutives à l'administration de brentuximab védotine ont été observée plus fréquemment chez les patients souffrant de diabète ou d'hypothyroïdie que chez ceux n'en souffrant pas (46 % contre 14 %) [226]. La toxicité de ChIVPP observable chez les patients âgés de ≥ 60 ans n'a pas été rapportée [217, 225].

Les traitements ABVD, VEPEMB, PVAG, CHOP-21 et brentuximab védotine ont été modifiés ou interrompus chez 26 % à 84 %, 12 % à 72 %, 56 %, 29 % et 81 % des patients âgés de ≥ 60 ans, respectivement [210, 213, 217, 219, 221-223, 226]. Les intensités de doses relatives moyennes rapportées pour l'ABVD, le VEPEMB et le PVAG ont été de 71 % à 73 %, 79 % et 88 %, respectivement [212, 219, 221-223].

Principaux effets indésirables précoces sévères occasionnés par les chimiothérapies utilisées pour le traitement de première intention du LH chez les patients âgés de ≥ 60 ans¹

Effet indésirable	ABVD	VEPEMB	PVAG	CHOP-21	Brentuximab védotine
Études	Proctor et coll., 2012 [217] Stamatoullas et coll., 2015 [210] Evens et coll., 2012 [212] et 2013 [223] Levis et coll., 2007 [221]	Proctor et coll., 2012 [217] Levis et coll., 2007 [221] Levis et coll., 2004 [222]	Böll et coll., 2011 [219]	Kolstad et coll., 2007 [213]	Forero-Torres et coll., 2015 [226]
<i>Effets indésirables précoces de grades 3-4 selon l'OMS :</i>					
• toxicité pulmonaire	21 %-43 %	1,8 %	3,5 %	n.d.	0 %
• toxicité cardiaque	2 %	3,5 %-5 %	7 %	7 %	0 %
• leucopénie	67 %-76 %	82 %	53 %	n.d.	n.d.
• neutropénie	80 %-87 %	16 %-75 %	n.d.	31 %	grade ≤ 3 : 7,4 % (grade 4 : 0%)
• anémie	17 %-40 %	18 %-31 %	18 %	n.d.	grade ≤ 3 : 7,4 % (grade 4 : 0%)
• thrombocytopénie	8 %	n.d.	16 %	n.d.	0 %
• infection	3,4 %-8 %	3 %-23 %	26 %	3 %	n.d.
• toxicité neurologique	2 %-31 %	1 %-19 %	3,5 %	10 %	30 % (grade 4 : 0%)
• toxicité gastro-intestinale	n.d.	8 %	11 %	n.d.	0 %
• mucosite	27 %	19 %	11 %		n.d.
Décès liés à la toxicité aiguë de la CT	0 %-18 % bléomycine : 0 %-9 %	0 %-3 % bléomycine : 0 %-1 %	1,7 %	2 %	0 %

Principaux effets indésirables précoces sévères occasionnés par les chimiothérapies utilisées pour le traitement de première intention du LH chez les patients âgés de ≥ 60 ans¹ (suite)

Effet indésirable	ABVD	VEPEMB	PVAG	CHOP-21	Brentuximab védotine
Études	Proctor et coll., 2012 [217] Stamatoullas et coll., 2015 [210] Evens et coll., 2012 [212] et 2013 [223] Levis et coll., 2007 [221]	Proctor et coll., 2012 [217] Levis et coll., 2007 [221] Levis et coll., 2004 [222]	Böll et coll., 2011 [219]	Kolstad et coll., 2007 [213]	Forero-Torres et coll., 2015 [226]
<i>Effets indésirables tardifs :</i>					
• complication pulmonaire	7 %	1 %	n.d.	n.d.	n.d.
• complication cardiaque	0,7 %	n.d.	n.d.	7 %	n.d.
• cancer secondaire, global	7,5 %	3 %	n.d.	n.d.	n.d.

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; BACOPP : bléomycine, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone et procarbazine; CHOP-21 : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone; CT : chimiothérapie; COPP : cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone; n.d. : non disponible; OMS : Organisation mondiale de la santé; PVAG : prednisone, vinblastine, doxorubicine et gemcitabine; VEPEMB : vinblastine, cyclophosphamide, prednisolone, procarbazine, étoposide, mitoxantrone et bléomycine.

1. Les données sont basées sur des suivis médians de ≥ 3 ans, sauf pour le brentuximab védotine (suivi médian de 17 mois). Les cas de toxicité n'ont pas été rapportés pour les chimiothérapies ChIVPP seul et ChIVPP-ABV (étude de Weekes et coll., 2002).

3.3

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION

L'ESMO considère l'ABVD comme le standard de pratique pour le traitement du LH de stade avancé chez les patients âgés de ≥ 60 ans jugés aptes à recevoir une chimiothérapie d'association [141]. Le BCSH recommande de traiter les patients aînés non frêles avec les chimiothérapies d'association conventionnelles comme l'ABVD; chez ces patients, le VEPEMB et le COPP-ABVD pourraient occasionner moins de décès liés à la toxicité que l'ABVD [83]. Toutefois, le BCSH indique que ces chimiothérapies ne devraient généralement pas être proposées aux patients frêles; il demeure courant d'administrer à ces patients des chimiothérapies sans anthracycline comme le ChIVPP, malgré sa piètre efficacité. L'HAS recommande de procéder à une évaluation gériatrique de tous les patients âgés de > 75 ans afin de déterminer le traitement le plus adapté. [144]. Les chimiothérapies d'association recommandées par le NCCN pour les patients âgés de ≥ 60 ans incluent l'ABVD ou l'AVD, le CHOP, le PVAG et le VEPEMB [8].

Recommandations des guides de pratique clinique et consensus d'experts

Les principaux guides de pratique clinique et consensus d'experts consultés indiquent que la chimiothérapie en modalité simple constitue le standard de traitement pour le LH de stade avancé. Dans le cas d'une réponse partielle à la fin de la chimiothérapie, une radiothérapie de consolidation localisée aux atteintes résiduelles est administrée. Selon la chimiothérapie administrée, certains guides de pratique clinique recommandent aussi l'irradiation des sites initialement *bulky*.

L'ABVD est une option de traitement recommandée pour les patients adultes de tous âges, tandis que le BEACOPP intensifié représente une option additionnelle pour les patients âgés de ≤ 60 ans jugés aptes à recevoir une chimiothérapie plus intensive. La décision d'administrer l'ABVD ou le BEACOPP intensifié devrait être considérée sur une base individuelle en tenant compte des caractéristiques du patient et de ses préférences au regard de l'équilibre entre les bénéfices attendus et les risques de toxicité associés à chacune de ces chimiothérapies.

Traitement de première intention pour un LHc de stade avancé

Guides de pratique et consensus d'experts

Recommandations

Une chimiothérapie en modalité simple est recommandée chez les patients atteints d'un LH de stade avancé selon les critères du NCCN, y compris le LHc de stade IIB *bulky* et/ou présentant une atteinte extralymphatique. Les options de traitement sont les suivantes (recommandations de catégorie 2A, sauf indication contraire) :

Chimiothérapie :

- Une chimiothérapie comprenant un total 6 cycles d'ABVD.
- Chez certains patients présentant un score IPS < 3, une chimiothérapie comprenant 3 cycles de Stanford V (12 semaines) suivie d'une ISRT.
- Chez certains patients < 60 ans présentant un score IPS ≥ 4, une chimiothérapie comprenant 6 cycles de BEACOPP intensifié.

Modification de l'approche thérapeutique en fonction de la réponse selon la TEP/TDM intermédiaire après 2 cycles de chimiothérapie :

- Après les 2 premiers cycles d'ABVD, une intensification du traitement avec 4 cycles de BEACOPP intensifié devrait être considérée lorsque les patients présentent un score de Deauville de 4-5 selon la TEP intermédiaire.
- Après les 2 premiers cycles de BEACOPP intensifié, une désescalade du traitement avec 4 cycles d'ABVD peut être considérée chez les patients présentant un score IPS ≥ 3 lorsque la TEP/TDM intermédiaire est négative.

Radiothérapie de consolidation :

- Dose d'ISRT recommandée : 30 à 36 Gy aux sites initialement *bulky*, 30 à 45 Gy aux atteintes résiduelles avec un score de Deauville de 3-4.
- Après 6 cycles d'ABVD, une ISRT localisée aux sites *bulky* initiaux (≥ 10 cm), au site médiastinal *bulky* initial et aux atteintes résiduelles positives selon la TEP/TDM est une option.
- Après 3 cycles de Stanford V, une ISRT localisée aux sites initiaux ≥ 5 cm et aux sites focaux macroscopiques de la rate est requise. L'ISRT doit débiter 2 à 3 semaines après la fin du traitement systémique.
- Après 6 cycles de BEACOPP intensifié, une ISRT localisée aux atteintes résiduelles > 2,5 cm positives selon la TEP/TDM est recommandée. L'ISRT des sites initialement *bulky* est une option.

Chez les patients âgés de > 60 ans :

- 2 cycles d'A(B)VD suivis de 4 cycles d'AVD si la TEP/TDM intermédiaire après 2 cycles d'ABVD est négative. Les patients dont la TEP/TDM intermédiaire après 2 cycles d'ABVD est positive requièrent un traitement individualisé. La bléomycine doit être utilisée avec prudence, car elle pourrait ne pas être tolérée par les patients plus âgés.
- 6 cycles de CHOP suivis ou non d'une ISRT.
- 6 à 8 cycles de PVAG.
- 6 cycles de VEPEMB suivis ou non d'une ISRT.

NCCN V2.2016
[8]

Traitement de première intention pour un LHc de stade avancé (suite)

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
ESMO 2014 [141]	Le LH de stade avancé est généralement traité à l'aide d'une chimiothérapie seule. La radiothérapie est réservée aux patients présentant des atteintes résiduelles après la chimiothérapie. Les options de traitement sont les suivantes : • Une chimiothérapie de 6 cycles d'ABVD chez les patients montrant une réponse complète après 4 cycles de chimiothérapie (données probantes de niveau I, recommandation de catégorie A²). • Une chimiothérapie de 8 cycles d'ABVD chez les patients montrant une réponse partielle après 4 cycles de chimiothérapie, suivie d'une radiothérapie localisée aux sites résiduels > 1,5 cm à la fin de la chimiothérapie (données probantes de niveau I, recommandation de catégorie A²). • Chez les patients âgés de ≤ 60 ans, une chimiothérapie de 6 cycles de BEACOPP intensifié, suivie d'une radiothérapie localisée aux sites résiduels > 2,5 cm positifs selon la TEP/TDM (données probantes de niveau I, recommandation de catégorie A²). Toutefois, une surveillance étroite des patients et des soins de soutien appropriés doivent être mis en place lorsque ce protocole est administré, en raison des cas de toxicité aiguë qui y sont associés. • En l'absence de données prospectives matures, la stratification du traitement sur la base du résultat de la TEP/TDM intermédiaire précoce ne peut pas être considérée, à ce jour, comme un standard de pratique. Davantage de données probantes issues d'études <i>randomisées</i> sont requises. Chez les patients âgés de > 60 ans : • L'ABVD est le protocole standard chez les patients jugés aptes à recevoir une chimiothérapie d'association. • Le protocole BEACOPP intensifié ne devrait pas être administré, puisqu'un taux accru de mortalité liée à ce traitement a été observé dans ce groupe d'âge (données probantes de niveau II, recommandation de catégorie A²).

Traitement de première intention pour un LHC de stade avancé (suite)

Guides de pratique et consensus d'experts

Recommandations

BCSH 2014 [83]

- Les patients atteints d'un LHC de stade limité présentant des symptômes B ou une atteinte *bulky* sont habituellement pris en charge comme des patients de stade avancé, bien qu'il ne s'agisse pas d'une pratique internationale généralisée.
- Les patients âgés de 16 à 60 ans atteints d'un LHC de stade avancé devraient recevoir soit 6 à 8 cycles d'ABVD soit 6 cycles de BEACOPP intensifié (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie A [élevé]³).
- Le choix entre l'ABVD et le BEACOPP intensifié dépendra d'un ensemble de facteurs, dont l'opinion du patient au sujet de l'équilibre entre la toxicité et l'efficacité de ces protocoles de chimiothérapie (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie B [modéré]³).
- Le risque accru de rechute chez les patients présentant un score IPS plus élevé justifie potentiellement l'utilisation du BEACOPP intensifié; aucun score IPS minimal n'a été établi (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie B [modéré]³).
- La prise en charge optimale des patients présentant une réponse positive selon la TEP/TDM intermédiaire après 2 cycles d'ABVD n'est pas clairement établie. L'intensification du traitement vers BEACOPP intensifié ± radiothérapie semble raisonnable, mais les données probantes soutenant une telle approche sont relativement restreintes (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie B [modéré]³).
- Après 6 à 8 cycles d'ABVD, l'irradiation des sites initialement *bulky* et des atteintes résiduelles mesurant > 1,5 cm selon la TDM devrait être considérée. Il n'est pas clairement établi si la radiothérapie peut être omise en toute sécurité chez ces patients lorsque la réponse à la TEP/TDM est négative (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie A [élevé]³).
- Après 6 cycles de BEACOPP intensifié, l'irradiation des atteintes résiduelles décelées à la TDM n'est pas nécessaire si la réponse selon la TEP est négative (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie A [élevé]³).
- La dose de radiothérapie devrait être de 30 Gy chez les patients de stade avancé (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie A [élevé]³).

Chez les patients âgés de > 60 ans :

- Une évaluation des comorbidités, permettant de distinguer les patients frêles et non frêles, devrait être menée afin de déterminer si les patients sont admissibles à la chimiothérapie (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie B [modéré]³).
- Les chimiothérapies conventionnelles ne devraient généralement pas être proposées aux patients frêles (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie B [modéré]³).
- Une chimiothérapie conventionnelle et une radiothérapie devraient être proposées aux patients non frêles dans le but d'obtenir une réponse complète, laquelle est associée à un meilleur pronostic de survie (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie B [modéré]³).
- Le choix d'un traitement approprié est limité par l'absence de données issues d'essais *randomisés*. Le VEPMB ou le COPP-ABVD semblent occasionner moins de décès liés à la toxicité du traitement que l'ABVD ou le BEACOPP (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie B [modéré]³).
- Les patients les plus âgés recevant de la bléomycine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des signes et symptômes associés à la toxicité pulmonaire de la bléomycine (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie A [élevé]³).

Traitement de première intention pour un LHc de stade avancé (suite)

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
HAS 2013 [144] et SFH 2012 [145]	- Le traitement de référence pour un LHc de stade avancé est une chimiothérapie exclusive (protocole ABVD ou BEACOPP renforcé) comprenant 6 à 8 cures. 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 son 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 <i>bulky</i>, 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. Le protocole BEACOPP renforcé est réalisé en partie en ambulatoire, avec un risque d'hospitalisation entre les cures pour la surveillance de l'aplasie fébrile. - L'indication d'une irradiation complémentaire en cas de réponse partielle à la chimiothérapie initiale, est exceptionnelle et elle 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. - Une évaluation gériatrique est recommandée pour tous les patients âgés de > 75 ans afin de déterminer le traitement le plus adapté.

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; BCSH : British Committee for Standards in Haematology; BEACOPP : bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone; COPP : cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone; ESMO : European Society for Medical Oncology; Gy : gray; HAS : Haute Autorité de Santé; IFRT : *involve field radiotherapy*; ISRT : *involved site radiotherapy*; LHc : lymphome de Hodgkin classique; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; SFH : Société Française d'Hématologie; SC : stade clinique; Stanford V : doxorubicine, vinblastine, méchloréthamine, étoposide, vincristine, bléomycine et prednisone; TDM : tomodensitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons; TDM : tomodensitométrie; VEPEMB : vinblastine, cyclophosphamide, prednisolone, procarbazine, étoposide, mitoxantrone et bléomycine; vs : versus.

- Sauf indication contraire, toutes les recommandations du NCCN sont de catégorie 2A. Recommandation de catégorie 1 : consensus uniforme des experts du NCCN, fondé sur un haut niveau de données probantes; recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme des experts du NCCN, fondé sur des données probantes plus faibles.
- Données probantes de niveau I : preuve obtenue au moyen de ≥ 1 essai *randomisé* de puissance élevée sans suspicion de biais (qualité méthodologique élevée) ou au moyen d'une méta-analyse de tels essais sans hétérogénéité démontrée; recommandation de grade A : efficacité basée sur des données probantes fortes avec un bénéfice clinique important, fortement recommandé; recommandation de grade B : efficacité basée sur des données probantes fortes ou modérées avec un bénéfice clinique limité, généralement recommandé; recommandation de grade C : les données sont insuffisantes pour démontrer l'efficacité et le bénéfice clinique n'excède pas les risques ou désavantages encourus, optionnel.
- Selon le système GRADE. Recommandation de catégorie 1 (élevé) : recommandation forte pouvant être appliquée uniformément à la majorité des patients, avec la certitude que les bénéfices surpasseront les risques de l'option considérée; recommandation de catégorie 2 (faible) : suggestion devant être adaptée au cas par cas, sans certitude que les bénéfices surpasseront les risques de l'option considérée; données probantes de niveau A (élevé) : il est très peu plausible que des recherches supplémentaires changent le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet, car les preuves ont été obtenues au moyen d'essais *randomisés* bien conçus ne comportant aucune limitation importante; données probantes de niveau B (modéré) : il est plausible que des recherches supplémentaires pourraient changer le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet ou modifier l'estimation de l'effet, car les preuves ont été obtenues au moyen d'essais *randomisés* de qualité méthodologique limitée, ou les preuves sont de qualité élevée, mais elles ont été obtenues au moyen d'études observationnelles ou d'études de cas.

LH NODULAIRE À PRÉDOMINANCE LYMPHOCYTAIRE (LHNPL)

Le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL) est un sous-type histologique rare du lymphome de Hodgkin caractérisé par la présence de cellules malignes atypiques, appelées cellules à prédominance lymphocytaire ou « *popcorn* », exprimant le CD20 et d'autres antigènes de cellules B, mais pas le CD15 ni le CD30 [227]. Le LHNPL représente de 3,8 % à 16,6 % de tous les cas de LH répertoriés [228-230]. Plus de la moitié des LHNPL sont diagnostiqués à un stade limité, et l'âge médian des patients est de 35 à 38 ans [228-233]. Comparativement au LH classique, le LHNPL touche davantage les hommes (69-88 % contre 54-56 %), mais les patients sont moins susceptibles de souffrir de symptômes B (5-11 % contre 37-40 %) ou de présenter ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes (28 % contre 55 %) ou des atteintes extralymphatiques (6-11 % contre 14-24 %) [228, 230-232, 234].

Il n'est pas possible de mener des études *randomisées* portant sur les patients atteints d'un LHNPL en raison de la rareté de ce sous-type histologique. Par conséquent, les données probantes proviennent essentiellement d'études rétrospectives et, dans une moindre mesure, d'études de phase II et d'analyses de sous-groupes d'études de phase III *randomisées*.

Sous-sections de cette partie :

LHNPL de stade limité

LHNPL de stade avancé

LHNPL DE STADE LIMITÉ

De 43 % à 50 % et de 26 % à 35 % des LHNPL sont diagnostiqués à un stade clinique I et II, respectivement [231, 232]. Ces patients représentent de 2,9 % à 4 % de tous les cas de LH [228, 230]. L'approche privilégiée pour le traitement de première intention du LHNPL de stade limité ne fait pas consensus, et relativement peu de données sont disponibles pour guider le traitement [8, 141, 235]. Le traitement du LHNPL de stade limité devrait être précédé d'une chirurgie excisionnelle lorsque la maladie est résécable, idéalement lors de la biopsie. **Au Québec, le quart des experts consultés traitent tous les LHNPL de stade limité de la même manière qu'un LH classique de classification pronostique équivalente, et plus du tiers adoptent cette approche, sauf lorsqu'il s'agit d'un LHNPL de stade IA sans facteur de risque (rencontre de consensus).** Ainsi, les deux approches principales préconisées pour le traitement du LHNPL de stade IA sans facteur de risque pronostique sont : 1) la radiothérapie de 30 à 36 Gy seule; et 2) le traitement standard pour le LHc de stade limité favorable selon les critères du GHSG (2 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie [ISRT] de 20 Gy). Lorsque la radiothérapie est administrée seule, le volume clinique cible (CTV) devrait inclure les aires ganglionnaires habituellement comprises dans la technique IFRT. Ainsi, pour une même distribution de la maladie, le champ irradié devrait être plus grand qu'après la chimiothérapie ABVD (traitement à modalités combinées standard). Bien que la résection chirurgicale seule ne soit pas une approche curative, elle pourrait être envisagée afin de retarder le recours à la radiothérapie ou à une chimiothérapie cytotoxique

chez certains patients de stade IA rigoureusement sélectionnés, présentant une seule atteinte ganglionnaire complètement excisée, notamment si ces patients sont jeunes et particulièrement sujets à certaines complications tardives [236-239]. Le LHNPL de stade limité favorable ou défavorable (autre que stade IA sans facteur de risque) est généralement traité de la même manière qu'un LH classique de classification pronostique équivalente. Chez certains patients sélectionnés, la radiothérapie seule (si ≤ 2 aires ganglionnaires atteintes, non *bulky*) ou une thérapie systémique plus typiquement administrée pour le traitement du lymphome folliculaire pourraient être envisagées (p. ex. R-CHOP ou CVP). L'utilisation du rituximab (en monothérapie ou combiné à l'ABVD ou au CHOP) ou du CVP repose sur très peu de données probantes et celles-ci demeurent des approches expérimentales.

Sous-sections de cette partie :

[Traitements usuels du LHNPL de stade limité : radiothérapie seule et traitement standard du LH classique de stade limité favorable](#)

[Approches et traitements alternatifs du LHNPL de stade limité](#)

[Recommandations des guides de pratique clinique et consensus d'experts](#)

Traitements usuels du LHNPL de stade limité : radiothérapie seule et traitement standard du LH classique de stade limité favorable

Le tableau suivant décrit les résultats de 5 études rétrospectives récentes ayant évalué l'utilisation de la radiothérapie seule ou du traitement usuel du LH classique pour la prise en charge du LHNPL de stade limité [231,

240-243]. Ces études sont discutées à la suite du tableau. Globalement, les données disponibles suggèrent que le recours à la radiothérapie seule (habituellement de 30 à 40 Gy) est aussi efficace qu'un traitement pour le LHc de stade limité favorable (habituellement 2 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie de 20 Gy) pour le contrôle tumoral du LHNPL de stade IA sans facteur de risque. Toutefois, les résultats soulèvent la possibilité que l'administration d'ABVD en amont de la radiothérapie pourrait réduire le risque de rechute, mais augmenter le risque de complications tardives.

Principaux résultats des études rétrospectives ayant évalué la radiothérapie seule et les traitements usuels du LHC pour le traitement de première intention du LHNPL de stade limité

Étude	Patients	Interventions	Contrôle tumoral	Survie
RC/RCnc : 100 %				
Eichenauer et coll., 2015 [240] Étude rétrospective du GHSG ¹ Période : 1988 à 2009 Suivi médian : 49-110 mois n = 229 ¹	Stade IA favorable (GHSG)	A) ABVD ou variantes ¹ x 2-4 cycles + IFRT ou EFRT, 20-30 Gy (n = 72) B) IFRT, 30 Gy (n = 108) C) EFRT, 30-40 Gy (n = 49)	SSP à 8 ans : A vs C : 88,5 % vs 84,3 %, p = 0,431 HR = 0,64 (IC 95 % 0,28-1,47) B vs C : 91,9 % vs 84,3 %, p = 0,431 HR = 0,64 (IC 95 % 0,30-1,39)	<u>A vs B vs C</u> SG à 8 ans : 98,6 % vs 99,0 % vs 95,7 % p = 0,507
<u>A vs B vs C</u> Rechute, délai médian : 55 vs 42 vs 74 mois				
Lazarovici et coll., 2015 [231] Étude rétrospective du LYSA Période : 1974 à 2012, 85 % après 2000 Suivi médian : 55,8 mois n = 104 (95 stades I-II) ²	Stades I-IV	À la discrétion du clinicien A) RT, 20 à 40 Gy B) ABVD + RT ou autre CT + RT	<u>A vs B</u> RC : 94,7 % vs 91,4 % SSP à 4 ans : 79,6 % vs 93,9 %, p = n.s.	n.d.
<u>A, stade I vs II</u> Progression et rechute : 26 % vs 25 %				
Savage et coll., 2011 [241] Étude rétrospective du BCCA Période : 1966-2009 Suivi médian, ABVD : 5,7 ans Suivi médian, RT : 18,6 ans n = 88	≥ 16 ans Stades IA, IIA (et stade IB après 2001) non bulky	A) Tx comme LHC (surtout > 1993) ABVD (ou MOPP-ABV) x 2 cycles + EFRT, IFRT ou INRT ou (> 2005) - TEP _{int} (-) : ABVD x 4 cycles (n = 11) - TEP _{int} (+) : ABVD x 2 cycles + INRT B) EFRT seule (surtout < 1993)	RC : n.d. <u>A vs B</u> SSP à 10 ans : 93 % vs 66,5 %, p = 0,0012 AET-LH à 10 ans : 100 % vs 77,5 % p = 0,0029 Rechutes (délai médian) : 0 % vs 17 % (4 ans)	<u>A vs B</u> SG à 10 ans : 93 % vs 85 %, p = 0,101 Décès par LH : aucun

Principaux résultats des études rétrospectives ayant évalué la radiothérapie seule et les traitements usuels du LHc pour le traitement de première intention du LHNPL de stade limité (suite)

Étude	Patients	Interventions	Contrôle tumoral	Survie
Wirth et coll., 2005 [242] Étude rétrospective de l'AROLG Période : 1969-1995 Suivi médian : 15 ans n = 202 (stade I : 162)	Stades I-II	EFRT, 30-50 Gy	RC : n.d.	
			Rechute à 15 ans, local ± distant vs distant : 2 % vs 12 %, p = n.d.	<u>SG à 15 ans, sous-groupes</u> Stade I vs II : 86 % vs 70 %, p = 0,16 1 vs 2 vs 3 vs ≥ 4 atteintes ganglionnaires : 86 % vs 76 % vs 71 % vs 25 % p = 0,032
Feugier et coll., 2004 [243] Étude rétrospective du GOEL-AMS ³ Période : 1981-1996 Suivi : jusqu'en 2004 (médiane n.d.) n = 186 (LHNPL : 42)	LHc et LHNPL Stades IA et IIA Sans atteinte médiastinale	LHNPL traité comme LHc CT si non bulky : ABVD ou EBVM - Stade IA périphérique : 1 cycle - Autres stades IA et stade IIA : 3 cycles CT si bulky : EBVOCMm x 3 cycles (n = 5) Si RC ou RP post-CT : EFRT, 40 Gy	<u>SSP à 15 ans, sous-groupes</u> Stade I vs II : 84 % vs 73 %, p = 0,031 1 vs 2 vs 3 vs ≥ 4 atteintes ganglionnaires : 84 % vs 85 % vs 53 % vs 33 %, p = 0,0001	<u>SG, analyse multivariée</u> ≥ 3 atteintes ganglionnaires vs 1-2 : HR = 1,8 (IC 95 % 1,2-2,9), p = 0,015 symptômes B vs non : HR = 14,4 (IC 95 % 3,8-54,2), p = 0,002
			<u>SSP, analyse multivariée</u> ≥ 3 ganglions atteints vs 1-2 : HR = 2,1 (IC 95 % 1,4-3,1), p = 0,002	
			RC : 98 % vs 99 %, p = n.s.	<u>LHNPL vs LHc</u> SG à 15 ans : 85,7 % vs 81,6 % Décès par LH à 15 ans : 2,4 % vs 0,7 % p = n.s.
			<u>LHNPL vs LHc</u> SSP à 15 ans : 79,6 % vs 92,1 %, p = 0,08 Rechute à 15 ans : 11,3 % vs 6,6 %, p = 0,2	

ABV : doxorubicine, bléomycine et vinblastine; ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AET-LH : absence d'échec au traitement spécifique au LH; AROLG : Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group; BCCA : British Columbia Cancer Agency; CT : chimiothérapie; EBVM : épirubicine, bléomycine, vinblastine et méthotextrate; EBVOCMm : épirubicine, bléomycine, vincristine, vinblastine, méthotextrate et méthylprednisolone; EFRT : *extended field radiotherapy*; GHSH : German Hodgkin Study Group; GOEL-AMS : Groupe Ouest-Est d'Étude des Leucémies et Autres Maladies du Sang; Gy : Gray; IFRT : *involved-field radiotherapy*; LHc : lymphome de Hodgkin classique; LHNPL : lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire; LYSA : Lymphoma Study Association; MOPP : méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone; n.d. : non disponible; n.s. : non significatif; pt : patient; RC : réponse complète confirmée; RCnc : réponse complète non confirmée; RO : réponse objective; RT : radiothérapie; SG : survie globale; SGLH : survie globale au LH; SSP : survie sans progression; TEP_{int} : tomographie par émission de positrons (intermédiaire après 2 cycles de CT); tx : traitement; vs : versus.

1. Patients enrôlés dans les études HD4, HD7, HD10 et HD13 du GHSG; sous-groupes des patients traités avec la radiothérapie seule ou avec la chimiothérapie et la radiothérapie en modalités combinées. Dans l'étude HD13, les chimiothérapies utilisées étaient l'ABVD, l'ABV, l'AVD ou l'AV. Dans les autres études, l'ABVD était la seule chimiothérapie utilisée.

2. Sous-groupes des patients traités avec la radiothérapie seule, avec la chimiothérapie seule ou en association avec l'immunothérapie, ou avec la chimiothérapie et la radiothérapie en modalités combinées.

3. Patients enrôlés dans les études H81 et H90.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Pronostic du LHNPL par rapport au LH classique après un traitement pour le LH classique. Feugier et coll. ont observé que, chez des patients atteints d'un LH de stade IA ou IIA sans atteinte médiastinale, un traitement comprenant de l'ABVD ou une variante, suivi ou non d'une radiothérapie, permet d'obtenir un taux de réponse complète et un taux de survie globale à 15 ans similaires entre le sous-groupe LHNPL et le sous-groupe LH classique [243]. Le taux de survie sans progression dans le sous-groupe LHNPL n'a pas été significativement inférieur à celui du sous-groupe LH classique. Les auteurs ont indiqué que les rechutes ont semblé plus fréquentes après 1 cycle plutôt que 3 cycles de chimiothérapie. Les résultats du sous-groupe LHNPL pourraient avoir été influencés par la plus grande proportion de patients de stade IA non *bulky* traités avec 1 cycle de chimiothérapie par rapport au groupe LH classique (55 % contre 47 %). Ces résultats suggèrent que les traitements pour le LH classique de stade limité administrés dans les études du GOEL-AMS ont été appropriés chez les patients atteints d'un LHNPL de même groupe pronostique.

Radiothérapie seule. Dans l'étude de l'AROLG, le taux de survie sans progression à 15 ans a été significativement plus élevé dans le sous-groupe des patients atteints d'un LHNPL de stade I traités avec une EFRT comparativement au sous-groupe de stade II ayant reçu le même traitement [242]. De même, tous stades confondus (I ou II), les taux de survie sans progression et de survie globale ont été significativement plus élevés dans les sous-groupes des patients présentant 1 ou 2 aires ganglionnaires atteintes par rapport à 3 ou ≥ 4 aires ganglionnaires atteintes. Par ailleurs, les rechutes ont semblé plus fréquentes à l'extérieur du champ irradié (valeur p

non disponible). Des analyses multivariées ont montré une association indépendante significative entre la présence de ≥ 3 atteintes ganglionnaires et les risques de progression et de décès. La présence de symptômes B a aussi eu un effet délétère indépendant significatif sur la probabilité de décès. Considérant le petit nombre d'événements ($n = 30$), il est possible que la puissance de l'analyse du risque de progression ait été insuffisante pour détecter un effet indépendant d'autres covariables, notamment le stade de la maladie (I ou II) et la présence de symptômes B ou d'une atteinte *bulky*. Dans l'étude du GHSG, le recours à un champ de radiothérapie plus restreint, l'IFRT, n'a pas eu d'effet sur le risque de progression par rapport à l'EFRT chez les patients traités avec la radiothérapie seule [240].

Efficacité du traitement pour le LH classique par rapport à la radiothérapie seule pour traiter le LHNPL de stade limité. Les études du BCCA, du LYSA et du GHSG ont comparé l'administration d'un traitement pour le LH classique à la radiothérapie seule pour traiter le LHNPL de stade limité (détail dans le tableau ci-dessus) [231, 240, 241]. Après un suivi médian de 4 à 10 ans, les patients traités selon les modalités employées pour le LH classique ont obtenu des taux de survie sans progression similaires ou supérieurs à ceux obtenus après une radiothérapie seule. Dans l'étude du BCCA, l'issue favorable du groupe ABVD (traité comme le LH classique) a été attribuée principalement à l'absence de rechute. Les auteurs ont indiqué que la majorité des rechutes dans le groupe EFRT sont survenues dans un délai de < 5 ans. Néanmoins, le fait que les patients du groupe EFRT aient été traités en majorité avant 1993 pourrait avoir eu une influence négative sur les résultats par rapport à ceux des patients traités après 1993 en raison des

autres avancées médicales entre ces deux périodes. Dans l'étude du LYSA, le groupe traité avec l'ABVD suivi d'une radiothérapie comptait davantage de patients de stade avancé que le groupe traité avec la radiothérapie seule (17,5 % contre 1,6 %). Dans l'étude du GSHG, le groupe traité avec l'ABVD (ou une variante) suivie d'une radiothérapie incluait des patients traités avec des chimiothérapies jugées inférieures à l'ABVD (ABV, AVD et AV; voir la section **Variantes du protocole ABVD : omission de la bléomycine ou de la dacarbazine**). Ces limitations soulèvent la possibilité que le bénéfice d'un traitement pour le LH classique comparativement à la radiothérapie seule aurait été sous-estimé chez les patients atteints d'un LHNPL de stade limité. Selon les données du GSHG, davantage de patients ont développé un cancer secondaire dans le groupe ABVD suivi d'une radiothérapie comparativement aux groupes IFRT et EFRT seules (11,1 % contre 3,7 % et 6,1 %, valeur p non disponible).

Approches et traitements alternatifs du LHNPL de stade limité

Quelques études rétrospectives et de phase II à un bras ont évalué l'efficacité d'autres approches pour la prise en charge et le traitement du LHNPL de stade limité (tableau ci-dessous). Ces approches sont la résection chirurgicale et l'observation, le rituximab seul et les thérapies systémiques plus typiquement administrées pour le traitement du lymphome folliculaire (R-CHOP, CVP). Les données relatives au traitement du LHNPL avec la chimiothérapie typiquement administrées pour le LH classique (en modalité simple ou en association avec le rituximab) ne sont pas jugées informatives en raison du petit nombre de patients traités selon cette approche et de l'hétérogénéité des critères d'inclusion et des protocoles administrés

(parfois plus d'une chimiothérapie au sein d'une même cohorte) [231, 238, 244, 245].

La moitié des études décrites dans le tableau avaient un suivi médian de moins de 4 ans, et les caractéristiques des patients, les protocoles de chimiothérapies administrés, la durée de celles-ci ainsi que les champs et les doses de radiothérapie n'étaient pas toujours bien détaillés. Les cohortes analysées comptaient peu de patients de stade limité (n stade limité = 8-108) et les résultats n'étaient pas stratifiés selon le stade lorsque des patients de stade avancé étaient inclus dans l'analyse. Certaines de ces études ont été menées chez des patients pédiatriques [238, 239, 246]. Enfin, les études du LYSA (Lazarovici et coll.) et de Biasoli et coll. ont évalué plus d'une approche, mais elles n'ont pas fourni suffisamment d'information pour déterminer si les groupes analysés étaient comparables, contrairement à l'étude du GSHG (Eichenauer et coll. 2015) qui n'a inclus que des patients atteints d'un LHNPL de stade IA favorable [231, 233, 240].

Résection ou observation. Après un suivi de 2 à 10 ans des patients atteints d'un LHNPL de stade IA ou I-III sans symptômes B et présentant ≤ 3 aires ganglionnaires atteintes, les études pédiatriques de l'EuroNet-PHL et du COG (abrégé) ainsi que l'étude de Biasolo et coll. ont obtenu des taux de survie sans progression postrésection complète variant de 67 % à 80 % [233, 238, 239]. Le taux de rechute a atteint 17 % à 43 % (stade IA : 17-28 %) après une résection complète et 100 % après une résection partielle, mais le taux de survie globale après 2 à 10 ans a été de 91 % à 100 %. Dans les études pédiatriques, toutes les rechutes sont survenues moins de 26 mois après la résection, mais le suivi relativement court ne permet pas d'exclure

que des rechutes plus tardives pourraient survenir [238, 239]. Biasoli et coll. et Lazarovici et coll. ont observé que, mis à part le rituximab, tous les traitements administrés aux patients atteints d'un LHNPL ont réduit significativement le risque de progression par rapport à l'observation ou à la résection complète (suivi médian de 4,6 à 9,5 ans), sans pour autant altérer le taux de survie globale [231, 233].

Rituximab seul. Les études du GHSG (Eichenauer et coll.), d'Advani et coll. et d'Ekstrand et coll. ont montré que, chez les patients atteints d'un LHNPL de stades I-III, le rituximab induit des taux de réponse objective de 100 % [237, 240, 247]. Les taux de réponse complète et de survie sans progression à 4 ou 5 ans ont atteint 33 % à 100 % et 42 % à 81 %, respectivement, selon les modalités d'administration (induction ou entretien), le stade et les caractéristiques de la maladie [231, 240]. Le délai médian avant la progression ou la rechute a varié entre 9 mois et 74 mois [231, 237, 240, 247]. Lazarovici et coll. ont observé qu'après un suivi médian de 55,8 mois le risque de progression des patients traités avec le rituximab a été similaire à celui des patients non traités (observation ou résection) [231]. Par ailleurs, après un suivi médian de 49 mois des patients de stade IA favorable de l'étude du GHSG, le rituximab s'est avéré significativement inférieur à la radiothérapie seule et au traitement pour le LHc en ce qui a trait à la survie sans progression. Aucune toxicité de grade 3-4 n'a été rapportée chez les patients traités avec le rituximab. Globalement, les données suggèrent que le rituximab n'est pas une option curative.

Bien que l'étude d'Advani et coll. soulève la possibilité que le rituximab en entretien prolongerait la durée de la réponse, il n'est pas possible de tirer

une conclusion à cet égard en raison du petit nombre de patients et du suivi court de l'étude. De plus, des déséquilibres ont été observés en ce qui a trait à l'âge et au stade de la maladie plus avancé dans le groupe ayant reçu l'ABVD en induction seulement par rapport à ceux qui l'avaient reçu également en entretien (âge médian : 45,5 ans contre 31 ans; stade III : 50 % contre 11 %).

Thérapies systémiques administrées pour le traitement du lymphome folliculaire. Les données des études ayant évalué les chimiothérapies typiquement administrées pour le traitement du LH (ABVD ou variantes) ou du lymphome folliculaire (R-CHOP ou CVP), administrées seules ou en association avec le rituximab, sont insuffisantes pour tirer des conclusions quant à l'efficacité de ces approches [231, 246, 248].

Principaux résultats des études ayant évalué des approches alternatives pour le traitement de première intention du LHNPL de stade limité

Étude	Patients	Interventions	Contrôle tumoral	Survie globale
<i>Études comparant diverses approches</i>				
Eichenauer et coll., 2015 [240] Étude rétrospective du GHSG ¹ Période : 1988 à 2009 Suivi médian : 49-110 mois n = 256	Stade IA favorable (GHSG)	A) rituximab x 4 doses hebdo (n = 27) B) EFRT, 30-40 Gy (n = 49) C) IFRT, 30 Gy (n = 108) D) ABVD ou variantes ¹ x 2-4 cycles + IFRT ou EFRT, 20-30 Gy (n = 72)	RC/RCnc : 100 % Rechute, A : 25 % A, B, C vs D Délai médian avant la rechute : 74 vs 42 vs 10 vs 55 mois	<u>A vs autres Tx</u> 4 ans : 100 % vs 98,6-100 % p = 0,5073
			<u>A vs autres Tx</u> SSP à 4 ans : 81,0 % vs 92,9-95,8 %, p = 0,0018 SSP, A vs C : HR = 4,99 (IC 95 % 1,88-13,21)	
			<u>A</u> : RC et SSP à 4 ans n.d.	
Lazarovici et coll., 2015 [231] Étude rétrospective du LYSA Période : 1974 à 2012, 85 % après 2000 Suivi médian : 55,8 mois n = 314 (259 stades I-II)	Stade I-IV	À la discrétion du clinicien (n stades I-II et III-IV) A) observation seule ou résection complète (n = 104 et 10) ou Tx : B) rituximab x 4 doses hebdo (n = 24 et 4) C) RT, 20 à 40 Gy (n = 62 et 1) D) ABVD ou autre CT ou immuno-CT (n = 36 et 32) E) ABVD + RT ou autre CT + RT (n = 33 et 7)	<u>B vs C vs D vs E (HR vs A)</u> RC : 88,9 % vs 94,7 % vs 87,3 % vs 91,4 % SSP à 4 ans : 77,0 % vs 79,6 % vs 78,8 % vs 93,9 % SSP, B : HR = 0,63 (IC 95 % 0,28-1,40), p = 0,256 SSP, C : HR = 0,35 (IC 95 % 0,2-0,61), p = 0,0002 SSP, D : HR = 0,48 (IC 95 % 0,27-0,86), p = 0,0129 SSP, E : HR = 0,29 (IC 95 % 0,15-0,58), p = 0,0004 <u>A (réséqué) vs tous Tx (B-E)</u> SSP médiane : 82 mois vs non atteinte, p = 0,0356 Progression/rechute : 42,9 % vs 26 %	10 ans : 94,9 %

Principaux résultats des études ayant évalué des approches alternatives pour le traitement de première intention du LHNPL de stade limité (suite)

Étude	Patients	Interventions	Contrôle tumoral	Survie globale
Résection et/ou observation				
Appel et coll., 2012 [238] Étude de phase II AHOD03P1 du COG (abrégé) Suivi médian : 26 mois n = 52 ²	0-21 ans Stade IA non <i>bulky</i> avec 1 atteinte ganglionnaire complètement réséquée	Observation postrésection complète	Rechute (délai médian) : 17,3 % (10 mois) SSE à 2 ans : 80,3 %	À l'analyse : 100 %
Biasoli et coll., 2010 [233] Données d'un registre clinique français Période : 1973-2003 Suivi médian : 9,5 ans n = 164 (stades I-II : 157)	Stades I-III	À la discrétion du clinicien (non <i>randomisé</i>) A) RT seule ou CT (MOPP-[ABV], ABVD) ± RT (n = 106) B) résection complète (n = 58) ³	A : RC : 100 % A vs B SSP à 10 ans : 66 % vs 41 % HR = 0,5 (IC 95 % 0,3-0,8), p = 0,002 (multivarié)	A vs B 10 ans : 93 % vs 91 %
Mauz-Körholz et coll., 2007 [239] Étude rétrospective du EuroNet-PHL Période : après 1989 Suivi médian : 43 mois n = 58 (stade IA : 54)	4-17 ans Stades IA, IIA, IIIA sans atteinte médiastinale	Résection	88 % de résection complète (partielle : 12 %) SSP à 4 ans postrésection complète : 67 % Stade IA 92,6 % de résection complète SSP à 4 ans (résection complète ou partielle) : 57 % Rechute postrésection complète vs partielle : 28 % vs 100 %	À 4 ans : 100 %

Principaux résultats des études ayant évalué des approches alternatives pour le traitement de première intention du LHNPL de stade limité (suite)

Étude	Patients	Interventions	Contrôle tumoral	Survie globale
<i>Rituximab seul</i>				
Advani et coll., 2014 [237] Étude de phase II Suivi médian : 9,5 et 5,1 ans ⁴ n = 21 (stades I-II : 14) ⁴	Stades I-III	Non <i>randomisé</i> (n stades I, II, III) ⁴ A) Protocole initial : rituximab x 4 doses hebdo (n = 2, 4, 6) B) AModification au protocole : rituximab x 4 doses hebdo, entretien aux 6 mois pour 2 ans (n = 4, 4, 1)	RC postinduction : 57% (A 33 %/B 89 %) <u>A vs B</u> SSP à 5 ans : 41,7 % vs 51,9 % SSP médiane : 1,9 vs 5,6 ans, p = 0,37 <u>Stades I-II vs III</u> SSP à 5 ans : 56 % vs n.d. SSP médiane : 5,6 vs 1,8 ans, p = 0,056	<u>A vs B</u> 5 ans : 100 % vs 100 %, p = 0,38 Médianes non atteintes <u>Stades I-II</u> 5 ans : 87,5 %
Ekstrand et coll., 2003 [247] Étude de phase II Suivi médian : 13 mois n = 22 (stades I-II : 14)	Stades I-III nouvellement diagnostiqué (n = 12) ou récidivant (n = 10)	rituximab x 4 doses hebdo	RC/RCnc, stades I-II : 57 % RC/RCnc, 1-2 atteintes ganglionnaires : 58 % Rechute : 41 % (médiane 9 mois) SSP médiane : 10,2 mois	À l'analyse : 100 %

Principaux résultats des études ayant évalué des approches alternatives pour le traitement de première intention du LHNPL de stade limité (suite)

Étude	Patients	Interventions	Contrôle tumoral	Survie globale
Thérapies systémiques typiquement administrées pour le traitement du lymphome folliculaire				
Shankar et coll., 2012 [246] Étude rétrospective de l'UKCCLSFCE Période : 2005 à 2010 Suivi médian : 41 mois n = 55 (postrésection : 10)	4-17 ans Stades I-II ayant subi ou non une résection initiale ⁵	CVP x 3 cycles en première intention ou après l'échec de la résection ⁵	AET à 40 mois : 75,4 % ± ET 6 % <u>Première intention vs postrésection</u> RC/RCnc : 80,0 % vs 100 % Rechute : 6,7 % vs aucune	À l'analyse : 100 %
Fanale et coll., 2010 [248] Étude rétrospective du MDACC (abrégié) Période : 1995-2010 Suivi médian : 42 mois n = 20 (stades I-II : 8) ⁶	Stades I-IV	(n stades I-II, stades III-IV) R-CHOP seul (n = 4, 11) ou R-CHOP + IFRT (n = 4, 1)	RC : 90 % Rechute : aucune SSP à 5 ans : 95 %	5 ans : 95 %

ABV : doxorubicine, bléomycine et vinblastine; ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AET : absence d'échec au traitement; COG : Children's Oncology Group; CVP : cyclophosphamide, vinblastine, prednisolone; CT : chimiothérapie; EFRT : *extended field radiotherapy*; EuroNetPHL : EuroNet – Pediatric Hodgkin's Lymphoma Group; ET : erreur type; GHSH : German Hodgkin Study Group; Gy : gray; hebdo : hebdomadaire; IFRT : *involved-field radiotherapy*; LYSA : Lymphoma Study Association; MDACC : M.D. Anderson Cancer Center; MOPP : méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; n.s. : non significatif; pt : patient; RC : réponse complète confirmée; R-CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone, en association avec le rituximab; RCnc : réponse complète non confirmée; RO : réponse objective; RP : réponse partielle; RT : radiothérapie; SSE : survie sans événement; SSP : survie sans progression; tx : traitement; UKCCLSFCE : United Kingdom Children's Cancer and Leukemia Group – Société française de lutte contre les cancers de l'enfant et de l'adolescent; vs : versus.

1. Patients enrôlés dans les études HD4, HD7, HD10, LPHD, HD13 et RIPL du GHSG. Dans l'étude HD13, les chimiothérapies utilisées étaient l'ABVD, l'ABV, l'AVD ou l'AV. Dans les autres études, l'ABVD était la seule chimiothérapie utilisée.

2. Sous-groupe des patients de stade IA ne présentant qu'une seule aire ganglionnaire atteinte lors du diagnostic et complètement réséqué.

3. Le groupe résection + observation ne comptait aucun patient de stade IB, IIB, IIIB ou IA-IIA avec > 3 aires ganglionnaires atteintes.

4. Sous-groupe de patients nouvellement diagnostiqués. Suivis médians des cohortes A (pré-amendement : rituximab en induction) et B (post-amendement : rituximab en induction + entretien), respectivement. Les caractéristiques de base des patients nouvellement diagnostiqués sont plus défavorables dans la cohorte A en ce qui a trait à l'âge (médiane : 45,5 ans contre 31 ans) et au stade de la maladie (stade III : 50 % contre 11 %).

5. Stade I avec une résection partielle ou en rechute après une résection complète. Stade II non résécable ou en rechute après une résection complète.

6. Sous-groupe des patients traités avec le R-CHOP, suivi ou non d'une IFRT.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Recommandations des guides de pratique clinique et consensus d'experts

Les recommandations des principaux guides de pratique et consensus d'experts (NCCN, ESMO, BCSH) en ce qui concerne au traitement du LHNPL de stade limité sont détaillées dans le tableau suivant [8, 141, 235]. Plusieurs de ces recommandations sont basées sur des niveaux de preuve jugés faibles ou modérés. La radiothérapie de 30 à 36 Gy en modalité unique est une option consensuelle pour le traitement du LHNPL de stade IA (ou IIA) non *bulky*, le plus souvent sans autre facteur pronostique défavorable. Toutefois, les critères et le nombre d'atteintes à partir duquel la radiothérapie seule n'est plus indiquée varient d'un organisme à l'autre. La planification de la radiothérapie seule doit inclure un volume cible clinique (CTV) plus généreux que celui prévu si la radiothérapie était administrée en modalités combinées (après 2 cycles d'ABVD) dans le cadre du traitement standard d'un LH classique de distribution équivalente, particulièrement si la radiothérapie de type ISRT est utilisée; l'INRT n'est pas recommandée [100, 235].

Lorsque la radiothérapie en modalité unique n'est pas indiquée, le NCCN et l'ESMO préconisent de traiter le LHNPL de stade limité favorable ou défavorable selon les modalités employées pour le LHc de stade limité du même groupe de risque pronostique (chimiothérapie suivie d'une radiothérapie), en association ou non avec le rituximab. L'utilisation du rituximab en association avec la chimiothérapie ne repose sur aucune donnée probante, mais elle émane plutôt d'une extrapolation des données

obtenues chez des patients souffrant d'un lymphome non hodgkinien indolent CD20⁺ [235].

Traitement de première intention pour un LH nodulaire à prédominance lymphocytaire de stade limité

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
NCCN V2.2016 [8]	Les options de traitement du LHNPL de stade limité recommandées sont les suivantes (recommandations de catégorie 2A, sauf indication contraire) : • L'ISRT seule (30-36 Gy) est le traitement privilégié pour tous les patients de stade IA ou IIA non <i>bulky</i>. Un champ d'irradiation plus grand devrait être considéré. Par exemple, le CTV planifié devrait être plus grand que celui utilisé pour un LHc de distribution similaire traité avec la chimiothérapie et la radiothérapie en modalités combinées. • L'observation vigilante pourrait être une option chez certains patients de stade IA rigoureusement sélectionnés, comportant une seule aire ganglionnaire complètement excisée. • Un court traitement de chimiothérapie, en association ou non avec le rituximab, suivi d'une ISRT est recommandé chez les patients de stade IB ou IIB et chez les très rares patients de stade IA ou IIA <i>bulky</i>.
ESMO 2014 [141]	Habituellement, le LHNPL est traité de la même manière que le LHc pour tous les stades, sauf le stade IA sans facteur de risque pronostique. L'IFRT de 30 Gy en modalité unique est le traitement standard chez les patients atteints d'un LHNPL de stade IA sans facteur de risque pronostique (données probantes de niveau III, recommandation de catégorie A²). L'addition d'un anticorps anti-CD20 pourrait améliorer l'efficacité du traitement (données probantes de niveau V, recommandation de catégorie C²). Il n'y a pas encore de données prospectives concernant cette approche.

Traitement de première intention pour un LH nodulaire à prédominance lymphocytaire de stade limité (suite)

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
BCSH 2016 [235]	Une chirurgie devrait être proposée aux patients de stade limité résecable (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie A [élevé]³). Chez les patients de stade limité (stades IA et IIA avec ≤ 2 aires ganglionnaires atteintes) en rémission partielle après la biopsie excisionnelle, une IFRT devrait être proposée (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie B [modéré]³). Chez les patients en rémission complète après la biopsie excisionnelle, l'observation vigilante peut être considérée, après discussion avec un radio-oncologue (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie C [faible]³). Les patients de stade IIA pour lesquels l'IFRT en modalité unique n'est pas appropriée (> 2 aires ganglionnaires atteintes ou stade IIA infradiaphragmatique étendu impliquant plusieurs aires ganglionnaires situées à proximité d'organes sujets aux complications induites par la radiothérapie, tels que les reins, l'intestin et le pancréas) devraient être traités comme des patients de stade avancé (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie C [faible]³).
BCSH : British Committee for Standards in Haematology; CTV : volume cible clinique; ESMO : European Society for Medical Oncology; Gy : gray; IFRT : <i>involve field radiotherapy</i>; ISRT : <i>involved site radiotherapy</i>; LHc : lymphome de Hodgkin classique; LHNPL : lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; 1. Sauf indication contraire, toutes les recommandations du NCCN sont de catégorie 2A. Recommandation de catégorie 1 : consensus uniforme des experts du NCCN, fondé sur un haut niveau de données probantes; recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme des experts du NCCN, fondé sur des données probantes plus faibles; recommandation de catégorie 2B : consensus des experts du NCCN (sans désaccord majeur), fondé sur des données probantes plus faibles. 2. Données probantes de niveau III : preuve obtenue au moyen d'études de cohortes prospectives; données probantes de niveau V : preuve obtenue au moyen d'études sans groupe témoin, d'études de cas ou d'opinions d'experts; recommandation de grade A : efficacité basée sur des données probantes fortes ou modérées avec un bénéfice clinique important, fortement recommandé; recommandation de grade C : données probantes insuffisantes pour démontrer que l'efficacité ou le bénéfice clinique surpasse les risques ou les désavantages (effets indésirables, coût, etc.), optionnel. 3. Selon le système GRADE. Recommandation de catégorie 1 (élevé) : recommandation forte pouvant être appliquée uniformément à la majorité des patients, avec la certitude que les bénéfices surpasseront les risques de l'option considérée; recommandation de catégorie 2 (faible) : suggestion devant être adaptée au cas par cas, sans certitude que les bénéfices surpasseront les risques de l'option considérée; données probantes de niveau A (élevé) : il est très peu plausible que des recherches supplémentaires changent le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet, car les preuves ont été obtenues au moyen d'essais <i>randomisés</i> bien conçus; données probantes de niveau B (modéré) : il est plausible que des recherches supplémentaires changent le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet ou modifient l'estimation de l'effet, car les preuves ont été obtenues au moyen d'essais <i>randomisés</i> de qualité méthodologique limitée, ou les preuves sont de qualité élevée, mais elles ont été obtenues au moyen d'études observationnelles ou d'études de cas; données probantes de niveau C (faible) : il est probable que des recherches supplémentaires pourraient changer de manière importante le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet et modifier l'estimation de l'effet, car les preuves ont été obtenues au moyen d'études observationnelles, d'études de cas ou d'opinions d'experts.	

LHNPL DE STADE AVANCÉ

Une proportion de 20 % à 25 % des patients atteints d'un LHNPL présentent une maladie de stade avancé [249-251]. Ces patients représentent donc environ 1 % à 1,25 % de tous les cas de LH. Peu de données spécifiques à ce sous-groupe sont disponibles pour guider le traitement. Trois approches principales sont préconisées dans les guides de pratique : 1) les patients atteints d'un LHNPL de stade avancé peuvent être traités de la même façon que ceux atteints d'un LH classique de stade avancé, en ajoutant ou non du rituximab au traitement; 2) ils peuvent recevoir une polychimiothérapie qui est plus typiquement utilisée pour le traitement du lymphome folliculaire (p. ex. CHOP/CVP), avec ou sans rituximab; ou 3) pour certains patients sélectionnés, asymptomatiques et souffrant de comorbidités sévères, l'observation, un traitement palliatif avec le rituximab seul ou une radiothérapie palliative peuvent être proposés. **Au Québec, la très grande majorité des experts consultés traitent le LHNPL de stade avancé avec la chimiothérapie ABVD, et environ le tiers d'entre eux ajoutent le rituximab au traitement (rencontre de consensus). Le CHOP/CVP en association avec le rituximab est préconisé par moins de 10 % des répondants.** L'utilisation du rituximab en association avec la chimiothérapie repose sur très peu de données probantes; elle émane plutôt d'une extrapolation des données obtenues chez des patients souffrant d'un lymphome non hodgkinien indolent CD20⁺ [235]; le rituximab présente également une certaine activité contre le LH de divers stades en monothérapie [252]. Le rôle du traitement d'entretien au rituximab ne fait pas consensus. Il est à noter que le rituximab dans cette indication n'a

jamais été évalué pour une inscription à la liste des médicaments fournis en établissement (juillet 2016).

Quelques études rétrospectives ont spécifiquement évalué l'efficacité de divers traitements contre le LHNPL de stade avancé (tableau ci-dessous). L'efficacité contre le LHNPL a parfois été comparée à celle obtenue chez des patients atteints d'un LH classique ou d'un sous-type histologique particulier de LH classique [253-255]. Toutefois, ces études comptent peu de patients LHNPL (n = 7-82) et aucune d'entre elles n'a fourni suffisamment d'information pour déterminer si les groupes analysés étaient comparables, à l'exception de l'étude de Xing et coll., qui ont utilisé un devis cas témoins appariés [255].

Les chimiothérapies dont l'efficacité est la mieux documentée en ce qui a trait au traitement du LHNPL de stade avancé sont l'ABVD et les protocoles BEACOPP (tableau ci-dessous) [254, 255]. Après un suivi médian de 4 à 5 ans, Xing et coll. et Nogová et coll. ont observé des taux d'absence d'échec au traitement de 77 % à 82 % avec ces chimiothérapies [254, 255]. Toutefois, ces études ont montré que les taux de rechute tardive (après ≥ 1 et 5 ans) étaient significativement plus élevés chez les patients atteints d'un LHNPL que chez ceux aux prises avec un LH classique. Après un suivi médian d'un peu moins de 7 ans, Diehl et coll. ont observé des taux faibles d'absence d'échec au traitement spécifique au LH (24 %) et de survie spécifique au LH (41 %) chez les patients atteints d'un LHNPL de stade IV traités avec des chimiothérapies MOPP, MOPP/ABVD ou des protocoles jugés similaires [253]. Enfin, les données sur le R-CHOP et sur le rituximab en monothérapie

sont basées sur un nombre trop limité de patients pour pouvoir tirer des conclusions [252, 256].

L'ABVD en association avec le rituximab n'a pas été évalué pour le traitement des LHNPL de stade avancé. Cependant, deux études de phase II à un bras, celles de Younes et coll. et de Kasamon et coll., ont évalué l'utilisation de 6 ou 8 doses de rituximab associées à 6 ou 6 à 8 cycles d'ABVD, respectivement, pour le traitement de patients atteints d'un LH classique de stade avancé et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie ($n = 78$ et 49 ; cohortes incluant certains LH de stade II; LH exprimant ou non CD20) [257, 258]. À 5 ans, Younes et coll. ont montré un taux de survie sans événement de 83 % et un taux de survie globale de 93 %. À 3 ans, ces taux ont été respectivement de 83 % et 98 % dans l'étude de Kasamon et coll. Le protocole R-ABVD utilisé par Younes et coll. a été mieux toléré que celui administré par Kasamon et coll.³⁷ Les quelques guides de pratique consultés considèrent la combinaison ABVD et rituximab comme l'une des options à envisager pour le traitement du LHNPL de stade avancé (voir le deuxième tableau ci-dessous).

37 Selon le protocole R-ABVD de Younes et coll., 375 mg/m² de rituximab étaient administrés de façon hebdomadaire pendant 6 semaines, la première dose étant donnée le même jour que le premier traitement d'ABVD. Le protocole de Kasamon et coll. prévoyait plutôt l'administration de la même dose de rituximab, de façon hebdomadaire pendant 6 semaines, mais la première dose était donnée une semaine avant le premier traitement d'ABVD et deux doses supplémentaires étaient administrées au jour 1 des cycles 4 et 6 d'ABVD.

3.3

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION

Principaux résultats des études rétrospectives ayant évalué l'efficacité de diverses options pour le traitement du LHNPL de stade avancé

Étude	Patients	Tx	Contrôle de la maladie	Survie
Xing et coll. 2014 [255] <i>Étude cas témoins appariés 1 : 2</i> Suivi médian : 11,3 et 10,7 ans n = A : 42 vs B : 84	A) LHNPL Stade II : B ou <i>bulky</i> Stades III-IV B) LH classique, mêmes stades que LHNPL	- ABVD (64 %) ou variantes ¹ (21 %)	AET spécifique au LH, A vs B : 5 ans : 82 % vs 78 % 10 ans : 75 % vs 73 % 15 ans : 52 % vs 73 % p = 0,61 <u>Rechutes ≥ 5 ans :</u> 21 % vs 2,4 %, p = 0,001	Survie globale, A vs B : 5 ans : 89 % vs 91 % 10 ans : 83,5 vs 81 % 15 ans : 74 % vs 68 % p = 0,826
Advani et coll. 2014 [252] Suivi médian : R induction : 9,8 ans, R induction + entretien : 5 ans n = 7	Stade III	R en induction ± R en entretien	<u>SSP à l'analyse :</u> 14 %	n.d.
Farrell et coll. 2011 [259] Suivi médian : 53 mois ² n = 13 (19 % de la cohorte totale; 81 % restant : stades I-II)	Stades III-IV	- CT seule : 85 % (surtout ABVD)	<u>Rechutes à l'analyse</u> 15 %	<u>Survie globale à 5 ans :</u> 100 %
Nogová et coll. 2008 [254] Suivi médian : 50 mois ² n = A : 82 et B : 3 097 (38 % de la cohorte totale)	A) LHNPL, stades III-IV B) LH classique, stades III-IV	BEACOPP _i , BEACOPP _s ou hybride ± RT : 77 %	A vs B, à l'analyse <u>AET :</u> 77 % vs 75 %, p = 0,4597 <u>Rechutes < 1 an :</u> 1,2 % vs 4,1 %, p = 0,2596 <u>Rechute ≥ 1 an :</u> 11,0 % vs 4,2 %, p = 0,0087	<u>Survie globale à l'analyse, A vs B :</u> 90,2 % vs 86,5 %, p = 0,4117

Principaux résultats des études rétrospectives ayant évalué l'efficacité de diverses options pour le traitement du LHNPL de stade avancé (suite)

Étude	Patients	Tx	Contrôle de la maladie	Survie
Diehl et coll. 1999 [253] Suivi médian : A : 6,8 ans et B : 8,2 ans n = A : 44 et B : 34 (23 % de la cohorte totale)	A) LHNPL, stades III-IV B) LHCRL, stades III-IV	- CT seule : 46 % - CT + RT : 38 % - RT seule : 15 % - Protocoles de CT ^{2,3} : MOPP ou variantes (49 %) MOPP/ABVD ou variantes (36 %)	A vs B <u>AET spécifique au LH⁴ à l'analyse :</u> Stade III : 62 % vs 74 % Stade IV : 24 % vs 57 %	A vs B <u>Survie spécifique au LH⁴ à l'analyse :</u> Stade III : 94 % vs 88 % Stade IV : 41 % vs 67 %
Fanale et coll. 2010 [256] <i>Abrégé</i> Suivi médian : 46 mois ² n = A : 12 et B : 8	LHNPL stades III-IV	A) R-CHOP ± RT B) Autres thérapies (NOVP + RT mantelet, ABVD et R-ABVD)	<u>SSP à l'analyse :</u> 92 % vs 60 %, p = n.d.	n.d.

ABV : doxorubicine, bléomycine et vinblastine; ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AET : absence d'échec au traitement; B : symptômes B; BEACOPP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone; BEACOPPs : BEACOPP standard; BEACOPPi : BEACOPP intensifié; CT : chimiothérapie; LH : lymphome de Hodgkin; LHCRL : LH classique riche en lymphocytes; LHNPL : LH nodulaire à prédominance lymphocytaire; LNH : lymphome non hodgkinien; MOPP : méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone; n.d. : non disponible; NOVP : mitoxantrone, vincristine, vinblastine et prednisone; ODBEP : vincristine, doxorubicine, bléomycine, étoposide et prednisone; R : rituximab; SSP : survie sans progression; VECABOP : vinblastine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, vincristine et prednisone; vs : versus.

1. Protocoles de CT considérés comme similaires à l'ABVD (*ABVD-like*) : MOPP/ABV, ODBEP et VECABOP.

2. Donnée concernant la cohorte totale et non celle du sous-groupe des patients atteints d'une maladie de stade avancé, spécifiquement.

3. Aucune précision n'est disponible relativement aux protocoles considérés comme similaires à MOPP ou à MOPP/ABVD.

4. Événements comptabilisés pour AET spécifique au LH : réponse incomplète, récurrence et décès par LH ou LNH. Événements comptabilisés pour survie spécifique au LH : décès par LH ou LNH.

Recommandations des guides de pratique clinique et consensus d'experts

Les recommandations des principaux guides de pratique et consensus d'experts (NCCN, ESMO, BCSH) en ce qui a trait au traitement du LHNPL de stade avancé sont détaillées dans le tableau suivant [8, 141, 235].

Traitement de première intention pour un LH nodulaire à prédominance lymphocytaire de stade avancé

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
NCCN V2.2016 [8]	Les options de traitement du LHNPL de stade avancé recommandées sont les suivantes (recommandations de catégorie 2A, sauf indication contraire¹) : • Une chimiothérapie (ABVD, CHOP, CVP) avec ou sans rituximab, suivie ou non d'une ISRT, est recommandée pour tous les patients de stades III-IV. • Certains patients de stades IIIA-IVA sélectionnés peuvent soit faire l'objet d'une observation vigilante (recommandation de catégorie 2B¹) soit recevoir une ISRT palliative ou du rituximab. • Un traitement d'entretien au rituximab d'une durée de 2 ans peut être considéré chez les patients traités en première intention avec le rituximab seul.
ESMO 2014 [141]	• Habituellement, le LHNPL est traité de la même manière que le LHC pour tous les stades, sauf le stade IA sans facteur de risque pronostique. • L'addition d'un anticorps anti-CD20 pourrait améliorer l'efficacité du traitement (données probantes de niveau V, recommandation de grade C²).
BCSH 2016 [235]	• Les patients de stade IIA pour lesquels l'IFRT en modalité unique n'est pas appropriée (> 2 aires ganglionnaires atteintes ou maladie de stade IIA infradiaphragmatique étendue à proximité d'organes sujets aux complications induites par la radiothérapie, tels que les reins, l'intestin et le pancréas) devraient être traités comme des patients de stade avancé (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie C [faible]³). • Déterminer si un traitement est requis dans l'immédiat ou si une période d'observation vigilante serait appropriée (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie B [modéré]³). • Envisager le R-CVP/R-CVinbP/R-ABVD chez les patients requérant une chimiothérapie d'association, (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie B [modéré]³). • Envisager le R-CHOP chez les patients présentant des signes de transformation de la maladie, (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie B [modéré]³). • Envisager le rituximab en monothérapie chez les patients de stade avancé souffrant de comorbidités sévères empêchant le recours aux chimiothérapies d'association (recommandation de niveau 2 [faible], données probantes de catégorie C [faible]³). • Éviter le traitement d'entretien au rituximab chez les patients répondant au traitement de première ligne (recommandation de niveau 1 [élevé], données probantes de catégorie C [faible]³).

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; BCSH : British Committee for Standards in Haematology; CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone; CVinbP : cyclophosphamide, vinblastine et prednisolone; CVP : cyclophosphamide, vincristine et prednisolone; ESMO : European Society for Medical Oncology; Gy : gray; IFRT : *involve field radiotherapy*; LHC : lymphome de Hodgkin classique; LHNPL : lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; R-ABVD : rituximab en association avec l'ABVD; R-CHOP : rituximab en association avec le CHOP; R-CVinbP : rituximab en association avec le CVinbP; R-CVP : rituximab en association avec le CVP.

1. Sauf indication contraire, toutes les recommandations du NCCN sont de catégorie 2A. Recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme des experts du NCCN, fondé sur des données probantes plus faibles; recommandation de catégorie 2B : consensus des experts du NCCN (sans désaccord majeur), fondé sur des données probantes plus faibles.
2. Données probantes de niveau V : preuve obtenue au moyen d'études sans groupe témoin, d'études de cas ou d'opinions d'experts; recommandation de grade C : données probantes insuffisantes pour démontrer que l'efficacité ou le bénéfice clinique l'emporte sur les risques ou les désavantages (effets indésirables, coût, etc.), optionnel.
3. Selon le système GRADE. Recommandation de catégorie 1 (élevé) : recommandation forte pouvant être appliquée uniformément à la majorité des patients, avec la certitude que les bénéfices surpasseront les risques de l'option considérée; recommandation de catégorie 2 (faible) : suggestion devant être adaptée au cas par cas, sans certitude que les bénéfices surpasseront les risques de l'option considérée; données probantes de niveau B (modéré) : il est plausible que des recherches supplémentaires pourraient changer le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet ou modifier l'estimation de l'effet, car les preuves ont été obtenues au moyen d'essais *randomisés* de qualité méthodologique limitée, ou les preuves sont de qualité élevée, mais elles ont été obtenues au moyen d'études observationnelles ou d'études de cas; données probantes de niveau C (faible) : il est probable que des recherches supplémentaires pourraient changer de manière importante le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet et modifier l'estimation de l'effet, car les preuves ont été obtenues au moyen d'études observationnelles, d'études de cas ou d'opinions d'experts.

La radiothérapie fait partie intégrante du traitement standard du LH de stade limité [87, 88]. Elle peut également être utilisée pour le traitement de patients de stade avancé, principalement lorsqu'une lésion persiste après la chimiothérapie, et pour certains patients qui présentaient une masse *bulky* au moment du diagnostic [191, 203, 260, 261]. La radiothérapie peut aussi faire partie du traitement de sauvetage ou être administrée à des fins palliatives [100]. Voir aussi les sections [Traitements de première intention du LH classique](#), [Traitement de première intention du LH nodulaire à prédominance lymphocytaire](#) et [Traitement de sauvetage](#).

La radiothérapie est associée à des risques de complications tardives, notamment à l'apparition de cancers secondaires et d'événements cardiovasculaires (voir la section [Risque de complications tardives chez les survivants à un LH](#)). Au fil des ans, plusieurs changements ont permis de diminuer l'incidence de ces complications tout en maintenant les mêmes taux élevés de guérison. Les techniques d'imagerie sont maintenant plus sensibles, les champs d'irradiation et les doses prescrites ont diminué et les sites atteints peuvent être ciblés de manière plus précise.

Les liens suivant mènent aux sections indiquées :

[Réduction des champs d'irradiation et doses prescrites](#)

[Champs d'irradiation](#)

[Histogrammes doses-volumes de l'INRT et de l'ISRT comparativement à l'IFRT](#)

[Efficacité et toxicité de l'INRT et de l'ISRT](#)

Technologies améliorant la détermination des volumes à irradier et le ciblage à l'irradiation

RÉDUCTION DES CHAMPS D'IRRADIATION ET DOSES PRESCRITES

Le traitement du LH, consistant autrefois en une radiothérapie seule avec de grands champs et des doses élevées, a évolué essentiellement vers une approche de radiothérapie et de chimiothérapie en modalités combinées ou de chimiothérapie seule [262]. La radiothérapie combinée à la chimiothérapie a permis d'améliorer le contrôle tumoral par rapport à la radiothérapie seule et de réduire la taille des champs d'irradiation de l'EFRT à l'IFRT [86, 102, 106, 263]. Alors que des doses typiques de 36 à 44 Gy étaient utilisées en radiothérapie seule, l'étude H9-F de l'EORTC-GELA a suggéré qu'une dose moins élevée en modalités combinées pouvait apporter des résultats oncologiques similaires chez les patients de stade limité favorable (en l'occurrence 20 Gy dans cette étude) [264]. Une dose de 30 Gy en IFRT a par la suite été utilisée en modalités combinées dans quelques études chez des patients de stade limité [87, 88, 265]. **Aujourd'hui, le standard de traitement pour les patients de stade limité favorable est une chimiothérapie ABVD de 2 cycles combinée à une radiothérapie de 20 Gy, et celui pour les patients de stade limité défavorable est une chimiothérapie ABVD de 4 cycles combinée à une radiothérapie de 30 Gy [87, 88].** Pour les patients de stade avancé présentant une masse résiduelle après la chimiothérapie, une irradiation ciblée de 36 à 40 Gy est généralement administrée [100]. Lorsque la radiothérapie seule est utilisée pour le traitement du LH nodulaire à prédominance

lymphocytaire de stade précoce, une dose de 30 à 36 Gy ciblant un champ plus grand que le site atteint seul est recommandée [100].

CHAMPS D'IRRADIATION

Il est aujourd'hui reconnu que la plupart des récurrences du LH surviennent à des sites initialement atteints [266]. De plus, les progrès dans les domaines de l'imagerie, de la planification et de l'administration de la radiothérapie permettent d'irradier des volumes plus petits et mieux définis. Par conséquent, l'ILROG ne considère plus la radiothérapie de type IFRT (*involved-field*) comme appropriée dans la pratique courante, mais il recommande plutôt la radiothérapie de type *involved-site* (ISRT) [100]. L'ISRT est un concept qui a été développé à partir de celui de la radiothérapie de type *involved-node* (INRT), lui-même développé par l'EORTC-GELA Lymphoma Group [267].

Alors que l'IFRT prévoit l'irradiation du groupe anatomique de ganglions dont font partie celui ou ceux qui sont atteints, l'INRT consiste plutôt à limiter l'irradiation uniquement aux ganglions initialement atteints [268, 269]. La sécurité de cette approche dépend donc de la capacité à détecter les atteintes initiales de façon exhaustive et à les localiser avec exactitude. Pour ce faire, l'EORTC-GELA Lymphoma Group a formulé essentiellement quatre recommandations [268] :

- 1) Effectuer les tests d'imagerie (TDM et TEP) pré et postchimiothérapie en position de traitement;
- 2) Examiner minutieusement les images de TEP pour repérer des atteintes qui pourraient ne pas avoir été détectées par TDM;

- 3) Repérer sur les images de TEP et de TDM toute asymétrie morphologique et/ou fonctionnelle afin d'identifier des atteintes qui pourraient avoir été omises;

- 4) Considérer comme atteints les ganglions dont la taille a été réduite sur les images postchimiothérapie.

La fusion des images pré et postchimiothérapie pour la planification est aussi fortement recommandée [269]. Avec l'approche INRT, le volume de la tumeur avant la chimiothérapie constitue le volume cible clinique (*clinical target volume*, CTV) lors de la planification postchimiothérapie; ce dernier doit toutefois respecter les contours des tissus sains avoisinants. Le volume cible planifié (*planned target volume*, PTV) est le CTV auquel est ajoutée une marge prenant en considération le mouvement des organes et d'autres variables pertinentes. L'EORTC-GELA Lymphoma Group juge qu'une marge isotropique de 1 cm est adéquate dans la plupart des situations en INRT. En ce qui concerne les régions hautement mobiles comme le thorax ou la partie supérieure de l'abdomen, l'ILROG est d'avis que des marges allant jusqu'à 1,5 et 2 cm peuvent être nécessaires [100]. Lorsqu'une tumeur résiduelle est présente, son contour est défini comme le volume tumoral macroscopique (*gross tumor volume*, GTV) à partir duquel un second PTV est défini en vue d'effectuer une surimpression [269].

Dans la pratique, les images pré et postchimiothérapie disponibles ne permettent souvent pas de répondre aux exigences de précision et de qualité que sous-tendent les principes de sécurité de l'INRT; les images préchimiothérapie ne sont pas souvent acquises en position de traitement [267]. Dans une telle situation, l'ISRT est la méthode à

privilégier, puisqu'elle consiste à définir le CTV en prévoyant l'ajout d'une marge supplémentaire aux atteintes initiales en fonction des incertitudes liées aux images disponibles et à leurs conditions d'acquisition [100]. Selon les recommandations du Lymphoma Radiotherapy Group (Royaume-Uni), une marge aux atteintes initiales de 1,5 cm en crano-caudal devrait être ajoutée pour définir le CTV tout en épargnant les tissus sains [267]. Pour sa part, l'ILROG ne définit pas précisément la dimension de ces marges, mais il fait plutôt appel au jugement clinique pour les établir, en fonction des incertitudes en présence [100].

HISTOGRAMMES DOSES-VOLUMES DE L'INRT ET DE L'ISRT COMPARATIVEMENT À L'IFRT

De façon générale, en comparaison avec l'IFRT, l'INRT et l'ISRT permettent de réduire le volume cible planifié (PTV) d'environ 40 à 50 % et les doses reçues par les organes à risque d'environ 20 % à 50 %.

INRT. Quelques études ont comparé les histogrammes doses-volumes de plans de traitement INRT et IFRT, réalisés à partir d'images de patients atteints d'un lymphome de Hodgkin [270-273]. En l'absence de données sur la toxicité tardive liée à l'INRT, les doses reçues par les organes à risque sont considérées comme des marqueurs substituts de toxicité raisonnables. Le tableau ci-dessous présente un sommaire des principaux résultats concernant les PTV ainsi que d'autres paramètres relatifs à certains organes à risque, soit les poumons, le cœur et les seins. Ces données montrent qu'en

comparaison avec l'IFRT, l'INRT a permis de réduire le PTV d'environ 40 % à 50 % et de diminuer les doses moyennes reçues par les poumons, les seins et le cœur d'environ 20 % à 50 %.

Ampleur de la réduction du PTV, des doses reçues et des volumes de tissus sains irradiés avec une planification INRT comparativement à une planification IFRT

Paramètre	Réduction relative de la dose ou du volume ¹ (INRT vs IFRT)	Références
PTV	41 % à 53 %	[270-273]
Poumon		
Dose moyenne	19 % à 41 %	[270-273]
D ₅₀	28 % à 51 %	[270, 271, 273]
V ₁₀	20 % à 42 %	[270-273]
V ₂₀	21 % à 44 %	[270-272]
Seins		
Dose moyenne	22 % à 50 %	[270-273]
D ₅₀	40 % à 50 %	[270, 273]
V ₁₀	13 % à 67 %	[271, 273]
Cœur		
Dose moyenne	34 % à 49 %	[270-273]
D ₅₀	39 % à 59 %	[270, 271, 273]
V ₁₀	44 % à 55 %	[271, 273]
V ₂₀	50 % à 54 %	[271]

D₅₀ : dose reçue par 50 % du volume de l'organe à risque correspondant (se réfère à l'histogramme doses-volumes); IFRT : *involved-field radiotherapy*; INRT : *involved-node radiotherapy*; PTV : volume cible planifié; V_(dose) : volume d'organe recevant au moins la dose indiquée en Gray (p. ex. V₁₀ = volume d'organe recevant une dose ≥ 10 Gy; se réfère à l'histogramme doses-volumes).

1. Nos calculs : (volume IFRT – volume INRT)/volume IFRT x 100

ISRT. Une étude de Murray et coll., parue en 2015, a comparé les histogrammes doses-volumes à partir de plans d'irradiation médiastinale pour l'ISRT, l'INRT et l'IFRT [272]. L'ISRT, établi selon les recommandations du Lymphoma Radiotherapy Group du Royaume-Uni (marge cranio-caudale de 1,5 cm ajoutée au volume tumoral préchimiothérapie), a réduit significativement le volume du PTV par rapport à l'IFRT, mais dans une moindre mesure que l'INRT (moyenne des PTV V_{95}^{38} , ISRT : 2669,71 ml contre INRT : 2032,26 ml contre IFRT : 4294,7; réduction relative à l'IFRT, ISRT : 38 % et INRT : 53 %). Les doses moyennes reçues aux poumons et au cœur ont aussi été réduites significativement avec l'ISRT par rapport à l'IFRT, de 28 % et 36 % respectivement. Les doses moyennes reçues aux seins avec l'ISRT n'ont pas été significativement différentes de celles reçues avec l'IFRT. À l'aide d'un modèle prédictif du risque de cancer secondaire en fonction des doses équivalentes reçues, les résultats suggèrent que les risques de cancer de la thyroïde, du poumon et du sein sont significativement plus faibles avec l'ISRT qu'avec l'IFRT (valeur p non disponible, mais qualifiée de statistiquement significative). Kriz et coll. ont aussi comparé des histogrammes doses-volumes de plans ISRT et IFRT, mais la planification de l'ISRT a été réalisée selon les recommandations de l'ILROG (marge ajoutée au volume tumoral préchimiothérapie pour établir le CTV non fixée à 1,5 cm, mais plutôt laissée à la discrétion du clinicien) [274]. Pour chaque champ (ISRT et IFRT), six plans ont été produits : 1) radiothérapie en 3 dimensions (APPA); 2) IMRT à 5 champs; et 3) IMRT à 7 champs, et pour chacune de ces trois méthodes, un plan a été produit en respiration libre ou en inspiration soutenue. Les résultats rapportés ici ont été calculés à partir

³⁸ Volume recevant ≥ 95 % de la dose prescrite.

des moyennes de tous les plans. Le PTV a été réduit de 49 % avec l'ISRT comparativement à l'IFRT. Les doses moyennes reçues par les poumons, le cœur et les seins ont été réduites de 35 %, 60 % et 51 %, respectivement.

EFFICACITÉ ET TOXICITÉ DE L'INRT ET DE L'ISRT

L'efficacité de l'INRT et de l'ISRT n'a pas encore été évaluée formellement dans une étude randomisée. Les seules données probantes disponibles actuellement quant à l'efficacité proviennent d'une étude prospective et de quelques études rétrospectives réalisées à partir de données de patients atteints d'un LH de stade limité (tableau ci-dessous). Après des temps de suivi de 1 à 10 ans, ces études ont obtenu des taux de contrôle de la maladie et de survie globale ≥ 90 %. La seule étude comparative disponible est celle de Campbell et coll., publiée en 2008 [275]. Les auteurs n'ont pas présenté de données numériques, mais les courbes de survie sans progression et de survie globale des trois champs étudiés étaient très semblables, même si le temps de suivi du groupe INRT a été plus court que celui des deux autres groupes. Les toxicités de grade ≥ 3 ont été rares. Maraldo et coll. ont rapporté plusieurs événements tardifs sérieux potentiellement attribuables au traitement, dont 8 décès [276]. **Globalement, ces données suggèrent qu'après un suivi médian d'environ 4 ans l'utilisation de l'INRT ou de l'ISRT permet de garder des taux de contrôle et de survie élevés.**

Principaux résultats des études ayant évalué l'efficacité de l'INRT ou de l'ISRT

Étude (suivi médian)	Patients	Tx	Planification et type de RT	Contrôle de la maladie	Survie globale	Toxicité grades ≥ 3
Raemaekers et coll. 2014 [1] Étude H10 (1,1 an) n = 1 137	Stade limité favorable ¹	ABVD x 2 cycles + A ou B A) ABVD x 1 cycle + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) B) TEP (-) : ABVD x 2 cycles TEP (+) : BEACOPPi x 2 cycles + INRT 30 Gy (+6 Gy)	- INRT selon EORTC-GELA - RTC-3D ou IMRT - TEP pré-CT	SSP à 1 an, A et B : 100 % et 94,9 %	100 %	n.d.
	Stade limité défavorable ¹	ABVD x 2 cycles + A ou B A) ABVD x 2 cycles + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) B) TEP (-) : ABVD x 4 cycles TEP (+) : BEACOPPi x 2 cycles + INRT 30 Gy (+ 6 Gy)		SSP à 1 an, A et B : 97,3 % et 94,7 %	1 décès (< 1 %)	n.d., seule mention d'un décès par toxicité
Filippi et coll. 2014 [277] (42 mois) n = 105	-Stade IIA + atteinte médiastinale -RC à CT	- CT : ABVD x 3-4 cycles - RT : ISRT 30 Gy	- ISRT selon ILROG - IG-IMRT ou RTC-3D - TEP/TDM pré-CT	SSR à 3 ans : RTC-3D : 97,8 % IG-IMRT : 100 %	À l'analyse : 100 %	<u>Précoce</u> : 0 %
Maraldo et coll. 2013 [276] (50 mois) n = 97	-Stades I-II	- CT : ABVD x 2-6 cycles - RT : INRT 30 Gy, 36 Gy masse résiduelle	- INRT selon EORTC-GELA - RTC-3D - TEP/TDM pré-CT	AP à 4 ans : Pop. totale : 96,4 % Favorables : 92,7 % Défavorables : 98,3 %	À 4 ans : Pop. totale : 94 % Favorables : 93,8 % Défavorables : 94,1 %	<u>Précoce</u> : 0 % <u>Tardives sérieuses</u> : - 8 décès : cancer, infection, événement cardiaque et cause inconnue - 9 événements non fatals : cancers et événements cardiaques
Paumier et coll. 2011 [278] (53,4 mois) n = 50	Stades I-II	- CT : ABVD x 3-6 cycles - RT : INRT 30,6 Gy (RTC-3D) ou 40 Gy (IMRT)	- INRT selon l'EORTC-GELA - IMRT - RTC-3D + retenue de respiration - TEP pré-CT (76 %)	SSP à 5 ans : 92 %	À 5 ans : 94 %	<u>Précoce</u> : 2 % (pneumonite) <u>Tardives</u> : anomalies des artères coronaires 9 %, hypothyroïdie 14 %

Principaux résultats des études ayant évalué l'efficacité de l'INRT ou de l'ISRT (suite)

Étude (suivi médian)	Patients	Tx	Planification et type de RT	Contrôle de la maladie	Survie globale	Toxicité grades ≥ 3
Campbell et coll. 2008 [275] (pts vivants : EFRT vs IFRT vs INRT : 137, 89 et 50 mois) n = 325	Stades IA et IIA +/- E et <i>bulk</i> < 10 cm	- CT : 2 cycles ABVD ou équivalent - RT : 30-35 Gy, fx conventionnel ou 3 Gy/fx si petit champ	- EFRT, IFRT ou INRT ² (marges ≤ 5 cm) - TEP non utilisée	SSP à 5 ans : 97 % SSP à 10 ans : 95 % p = non significatif	À 5 ans : 95 % À 10 ans : 90 % p = non significatif	n.d.

ABVD : doxorubicine + bléomycine + vinblastine + dacarbazine; AP : absence de progression; BEACOPP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone, protocole intensifié; CT : chimiothérapie; E : extension extralymphatique; EFRT : *extended-field radiotherapy*; EORTC-GELA : European Organisation for Research and Treatment of Cancer et le Groupe d'étude de lymphomes adultes; fx : fraction ou fractionnement; IFRT : *involved-field radiotherapy*; IG-IMRT : radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) guidée par imagerie (IG); ILROG : International Lymphoma Radiation Oncology Group; ISRT : *involved-site radiotherapy*; n.d. : non disponible; pop. : population; pts : patients; RC : réponse complète; RT : radiothérapie; RTC-3D : radiothérapie conventionnelle en 3 dimensions; SSP : survie sans progression; SSR : survie sans rechute; TDM : tomographie par émission de positrons; TEP : tomographie par émission de positrons; Tx : traitement.

1. Selon les définitions de stades limités favorable et défavorable de l'EORTC-LYSA (voir le [tableau des critères de classification](#)).

2. L'article parle d'INRT, mais la planification semble avoir été faite selon les principes de l'ISRT.

TECHNOLOGIES AMÉLIORANT LA DÉTERMINATION DES VOLUMES À IRRADIER ET LE CIBLAGE À L'IRRADIATION

Tel que discuté ci-dessus, la pratique actuelle en radiothérapie est d'administrer la dose prescrite aux sites atteints seulement. Afin de bien cibler les plus petits volumes de façon sécuritaire, plusieurs outils technologiques peuvent être mis à profit. L'ILROG et le NCCN encouragent d'ailleurs l'utilisation de plusieurs d'entre eux, notamment la TDM avec contraste IV, la fusion de l'image de planification à la TEP/TDM pré-traitement, la TDM de planification 4-D, la planification et le traitement en inspiration soutenue, l'IMRT et la radiothérapie guidée par imagerie (IGRT) [41, 100].

Les lignes qui suivent traitent des aspects suivants :

[La TEP/TDM pour la détermination des volumes à irradier](#)

[La TDM avec agent de contraste IV pour la détermination des volumes à irradier](#)

[IMRT](#)

[Radiothérapie en inspiration soutenue](#)

La TEP/TDM pour la détermination des volumes à irradier

En 2014, Girinsky et coll. ont publié une étude prospective ayant pour objectif d'évaluer l'utilité de la TEP/TDM pour la détermination des volumes d'irradiation lors de la planification d'une INRT chez des patients

atteints d'un LH de stade limité avec maladie supradiaphragmatique³⁹ (n = 135) [279]. Le CTV postchimiothérapie était déterminé de deux façons, soit en fusionnant la TDM postchimiothérapie 1) avec la TEP/TDM préchimiothérapie ou 2) avec la TDM préchimiothérapie seule. La concordance entre les deux méthodes était ensuite évaluée. Les images étaient toutes acquises en position de traitement. En comparaison avec l'utilisation de la TDM seule, la TEP/TDM préchimiothérapie a permis la détection d'au moins un ganglion supplémentaire chez 70,4 % des patients (nombre de ganglions supplémentaires médian = 4) et d'au moins une région ganglionnaire supplémentaire chez 40,7 % des patients. Des résultats similaires ont été obtenus lors d'une expérience de validation réalisée par un radiologiste d'expérience à partir d'images de 32 patients sélectionnés au hasard (≥ 1 ganglion supplémentaire : 72 % et ≥ 1 région ganglionnaire supplémentaire : 28 %). Pour l'ensemble des patients, la moyenne des GTV préchimiothérapie a été plus grande lorsque ceux-ci étaient délimités en considérant la TEP/TDM (TEP/TDM : 526,9 ml contre TDM seule : 501,1 ml, $p < 0,0001$). Le CTV postchimiothérapie a été augmenté chez 60 % des patients et diminué chez 6 % d'entre eux. **Il semble donc que des sites d'atteinte initiaux seraient omis chez une grande proportion de patients lorsque la TEP/TDM préchimiothérapie n'est pas utilisée pour la planification de la radiothérapie. Il n'est toutefois pas connu dans quelle mesure l'utilisation de la TEP/TDM améliore les résultats oncologiques.**

Metwally et coll. ont publié en 2011 une étude dans laquelle le CTV était déterminé par cinq radio-oncologues à partir d'images de TDM postchimiothérapie et de TEP/TDM préchimiothérapie, utilisées séparément ou de façon superposée [280]. Les images ont été acquises chez des patients pédiatriques atteints d'un LH de stades IIA à IVB, en position de traitement. La moyenne des CTV a été plus grande lorsque les images de TEP/TDM étaient superposées à celles de la TDM que si les deux séries d'images étaient consultées séparément (178,9 cm² vs 155 cm²). Le CTV obtenu en superposant les images a été augmenté chez 70 % des patients et diminué chez 30 % d'entre eux. Le coefficient de variabilité⁴⁰ interobservateur en ce qui a trait à la détermination du CTV a été plus faible lorsque les images étaient superposées (32 % contre 45 %, $p = 0,0004$). De même, le pourcentage d'intersection entre les CTV délimités par les 5 observateurs a été augmenté de 90 % lorsque les images étaient superposées ($p = 0,0001$). **Ces résultats suggèrent que l'utilisation des images de TEP/TDM préchimiothérapie de façon superposée à celles de la TDM postchimiothérapie permet une délimitation plus fiable par rapport à une utilisation séparée. Cela est d'autant plus important compte tenu de l'utilisation de champs de radiothérapie plus précis et plus petits dans la pratique actuelle (ISRT vs IFRT).**

39 Patients inscrits dans le programme d'assurance qualité de l'étude H10 de l'EORTC/LYSA/FIL.

40 Coefficient de variabilité = écart type à la moyenne/moyenne.

La TDM avec agent de contraste IV pour la détermination des volumes à irradier

Dans l'étude décrite ci-dessus, Girinsky et coll. ont constaté que, lorsqu'une TDM de contraste IV avait été utilisée en préchimiothérapie, la proportion de patients chez qui au moins un ganglion supplémentaire avait été détecté par TEP/TDM était moins grande que lorsqu'aucun contraste n'était utilisé (57,5 % contre 77,3 %, $p = 0,016$) [279]. L'utilisation d'un agent de contraste a aussi réduit la proportion de patients chez qui au moins une région ganglionnaire supplémentaire a été détectée par TEP/TDM (21,8 % contre 48,9 %, $p = 0,009$). **Ces résultats suggèrent que l'utilisation d'un agent de contraste améliore la détection des ganglions atteints lors de la TDM préchimiothérapie.**

IMRT

En comparaison avec la radiothérapie conventionnelle en trois dimensions (RTC-3D), l'IMRT offre généralement les avantages d'une meilleure conformité de l'irradiation à la cible et d'une plus faible exposition des organes à risque à de fortes doses. En contrepartie, l'IMRT présente le désavantage d'une plus grande exposition des organes à risque à de faibles doses.

Deux études ayant comparé les histogrammes doses-volumes, la capacité de conformation et l'homogénéité de l'irradiation de plans de RTC-3D et d'IMRT pour l'INRT ont été répertoriées (tableau ci-dessous) [271, 281]. Ces plans ont été réalisés à partir d'images de patients atteints d'un LH de stade limité. Les résultats montrent qu'en comparaison avec la RTC-3D, l'IMRT a

permis d'obtenir une meilleure conformité de l'irradiation. Les résultats sur l'homogénéité ont toutefois été mitigés; l'homogénéité a été meilleure avec l'IMRT qu'avec la RTC-3D dans l'étude de Fiandra et coll., alors qu'un résultat inverse a été observé dans l'étude de Koeck et coll. Il est à noter que les formules pour calculer l'homogénéité étaient différentes dans les deux études. Les volumes des poumons, du cœur et des seins exposés à de grandes doses (V_{20} , V_{25} et V_{30}) ont été réduits d'environ 2 fois avec l'IMRT par rapport à la RTC-3D, et de beaucoup plus pour certains paramètres. Toutefois, un plus grand volume de ces organes a reçu des doses faibles (V_4 et V_5). Ces éléments doivent toujours être considérés étant donné le risque de complications tardives chez ces patients souvent jeunes.

Principaux résultats d'études ayant comparé des histogrammes doses-volumes obtenus lors de la planification pour des irradiations RTC-3D et IMRT, en INRT

	Fiandra et coll. 2012 [281]			Koeck et coll. 2012 [271]	
	RTC-3D	IMRT (VMAT)	IMRT (HT)	RTC-3D	IMRT
PTV					
Dose moyenne (Gy)	30,6	30,4	29,9*	29,8	29,8
V ₉₅ (%)	94,8	95,4	95,9*	90,49	87,75
V ₁₀₇ (%)	5	5,5	0,3*	0,43	2,71*
Conformité	0,3 ¹	0,76* ¹	0,77* ¹	2,8 ²	1,24* ²
Homogénéité	0,3 ³	0,16* ³	0,07* ³	0,85 ⁴	0,78* ⁴
Poumons					
Dose moyenne (Gy)	6,6	6,4	5,9	8,57	9,64*
V ₅ (%)	29,3	39*	37*	n.d.	n.d.
V ₁₀ (%)	22,6	25,6*	20,6	30,18	39,72*
V ₁₅ (%)	18,6	15,0*	12,8*	n.d.	n.d.
V ₂₀ (%)	15,2	8,8*	7,6*	21,87	11,25*
V ₃₀ (%)	3,5	0,3*	0,1*	n.d.	n.d.
Cœur					
Dose moyenne (Gy)	5,1	3,1*	3,8*	9,19	7,42
V ₄ (%)	n.d.	n.d.	n.d.	39,52	50,35*
V ₁₀ (%)	n.d.	n.d.	n.d.	32,56	27,83
V ₂₀ (%)	n.d.	n.d.	n.d.	25,60	11,30*
V ₂₅ (%)	n.d.	n.d.	n.d.	21,69	6,72*

Principaux résultats d'études ayant comparé des histogrammes doses-volumes obtenus lors de la planification pour des irradiations RTC-3D et IMRT, en INRT (suite)

	Fiandra et coll. 2012 [281]			Koeck et coll. 2012 [271]	
	RTC-3D	IMRT (VMAT)	IMRT (HT)	RTC-3D	IMRT
Seins					
Dose moyenne (Gy)	1	0,9	1,2	G : 3,42 D : 1,63	G : 4,59* D : 3,53*
V ₄ (%)	4,5	6,2*	5,4*	G : 17,14 D : 8,52	G : 38,56* D : 30,84*
V ₁₀ (%)	2,5	1,2*	1,4*	G : 13,04 D : 5,44	G : 13,68 D : 6,28
V ₁₅ (%)	1,4	0,3*	0,6*	n.d.	n.d.
V ₂₀ (%)	0,9	0,1*	0,2*	n.d.	n.d.
V ₂₅ (%)	n.d.	n.d.	n.d.	G : 3,26 D : 0,64	G : 0,61* D : 0,18*
V ₃₀ (%)	0,2	0*	0*	n.d.	n.d.

D : droit; G : gauche; HT : *helical tomotherapy*; IMRT : radiothérapie par modulation d'intensité; INRT : *involved-field radiotherapy*; n.d. : non disponible; PTV : volume cible planifié; RTC-3D : radiothérapie conventionnelle en 3 dimensions; VMAT : *volumetric arc therapy*; V_(dose) : volume d'organe recevant au moins la dose indiquée en Gray (p. ex. V₁₀ = volume d'organe recevant une dose ≥ 10 Gy; se réfère à l'histogramme doses-volumes).

*Résultat statistiquement significatif en comparaison avec la RTC-3D.

1. Nombre de conformité (*conformation number*) = (volume de la cible couvert par l'isodose de prescription)/volume de la cible x volume de l'isodose de prescription; conformité optimale = 1.
2. Indice de conformité = vol[D₉₉] / PTV ou volume recevant la dose minimale/PTV; conformité optimale = 1.
3. Indice d'homogénéité = (D₂-D₉₈)/Dp ou (dose maximale reçue par le PTV - dose minimale reçue par le PTV)/dose prescrite; homogénéité optimale = 0.
4. Indice d'homogénéité = D₉₉/D₁ ou dose minimale reçue par le PTV/dose maximale reçue par le PTV; homogénéité optimale = 1.

Peu de données sont disponibles quant à l'efficacité de l'IMRT pour le traitement du LH. Deux études utilisant l'IMRT pour des irradiations INRT ou ISRT ont été répertoriées; les détails de ces études sont résumés dans le [second tableau de la présente section](#) [277, 278]. Filippi et coll. ont rapporté les résultats obtenus chez 41 patients atteints d'un LH de stade IIA avec atteinte médiastinale traités spécifiquement par IMRT (IG-IMRT, 30 Gy) [277]. Après un suivi médian de 24 mois, un seul patient a connu une rechute (2,4 %). Les taux de survie sans rechute et de survie globale à 3 ans ont été de 100 %. L'étude de Paumier et coll. a pour sa part rapporté des données pour une cohorte de 50 patients atteints d'un LH de stades I-II dont 64 % ont été traités par IMRT (30,6 Gy) [278]. À 5 ans, les taux de survie sans progression et de survie globale de la cohorte totale ont été de 92 % et 94 %, respectivement. Selon ces études, l'efficacité des traitements utilisant l'IMRT ne semble pas moins bonne que celle des traitements utilisant la RTC-3D.

Radiothérapie en inspiration soutenue

Pour les patients atteints d'un LH chez qui une radiothérapie médiastinale est indiquée, l'irradiation en inspiration soutenue permet de limiter les mouvements de la tumeur associés à la respiration et offre ainsi la possibilité de diminuer les doses reçues par les organes à risque environnants.

Le tableau qui suit présente les principaux résultats de deux études ayant comparé les histogrammes doses-volumes de plans réalisés pour des irradiations médiastinales en inspiration soutenue et en respiration libre,

chez des patients présentant une maladie de stade limité. Les résultats ont montré que les doses moyennes reçues aux poumons, au cœur et aux artères coronaires étaient significativement moindres avec une irradiation en inspiration soutenue qu'en respiration libre. De même, les volumes pulmonaire et cardiaque recevant 20 Gy ou plus (V_{20}) ont été réduits avec l'irradiation en inspiration soutenue. Les doses moyennes reçues aux seins n'ont pas été significativement différentes entre les modalités.

Aznar et coll. ont estimé l'excès de risque relatif de développer un infarctus du myocarde ou un cancer secondaire selon des modèles prédictifs établissant une relation entre ces complications et les données de dosimétrie [282]. Pour les comparaisons avec le même type de radiothérapie (RTC-3D ou IMRT), ils ont estimé que l'irradiation en respiration soutenue était associée à une réduction significative du risque de la survenue d'un infarctus du myocarde (RTC-3D : 2,9 % contre 4,9 %, $p < 0,01$; IMRT : 2,1 % contre 4,5 %, $p < 0,001$) et d'un cancer du poumon (RTC-3D : 3,7 % contre 4,6 %, $p < 0,001$; IMRT : 3,7 % contre 4,5 %, $p < 0,001$). L'irradiation en inspiration soutenue n'a pas eu d'effet significatif sur le risque de développer un cancer du sein.

Principaux résultats d'études ayant comparé des histogrammes doses-volumes obtenus lors de la planification pour des irradiations en inspiration soutenue et en respiration libre

	Aznar et coll. 2015 [282], n(total) = 22; n(femmes) = 14; dose prescrite : 30,6 Gy				Paumier et coll. 2012 [283] n = 28; dose prescrite : 30 Gy	
	RTC-3D/IR ¹	RTC-3D/RL	IMRT/IR ¹	IMRT/RL	IMRT/IR ¹	IMRT/RL
Poumons						
Dose moyenne (Gy)	8,2*	10,3	8,0 [#]	9,8	9,4 [#]	11,8
V ₂₀ (%)	20,7*	20,8	13,7 [#]	17,9	15 [#]	21
Seins						
Dose moyenne (Gy)	3,2	2,3	4,8	4,2	n.d.	
Cœur						
Dose moyenne (Gy)	5,4*	8,7	4,5 [#]	8,1	7,1 [#]	8,4
V ₂₀ (%)	14,5*	19,8	7,9 [#]	15,7	n.d.	
Artères coronaires						
Dose moyenne (Gy)	n.d.				15,2 [#]	18,2

Gy : gray; IMRT : radiothérapie par modulation d'intensité; IR : inspiration retenue; RL : respiration libre; RTC-3D : radiothérapie conventionnelle en 3 dimensions; V_(dose) : volume d'organe recevant au moins la dose indiquée en Gray (p. ex. V₂₀ = volume d'organe recevant une dose ≥ 20 Gy; se réfère à l'histogramme doses-volumes).

1. *Statistiquement significatif (p < 0,05) comparativement à RTC-3D/RL; #Statistiquement significatif (p < 0,05) comparativement à IMRT/RL.

Cette section n'aborde pas de façon exhaustive toutes les facettes relatives au suivi des patients pendant le traitement, mais plutôt quelques sujets liés aux effets indésirables et complications potentiellement graves que peuvent causer les traitements :

[Toxicité pulmonaire liée au traitement](#)

[Utilisation prophylactique du G-CSF lors d'une chimiothérapie ABVD](#)

TOXICITÉ PULMONAIRE LIÉE AU TRAITEMENT

La toxicité pulmonaire liée à la thérapie du LH peut être un facteur limitant la régularité et l'intensité des traitements, en plus d'être potentiellement fatale. Des taux d'incidence de toxicités pulmonaires liées à l'utilisation de l'ABVD allant de 10 % à 53 % ont été rapportés; les critères définissant ces toxicités ne sont toutefois pas uniformes [113, 120, 136, 284]. En ce qui a trait à l'identification des facteurs de risque de toxicité pulmonaire liée au traitement du LH avec l'ABVD, le niveau de preuve des analyses répertoriées est faible et aucun facteur ne peut être proposé avec un grand niveau de confiance [113, 120, 284]. Les sections suivantes traitent de certaines considérations sur la conduite clinique à adopter relativement à la toxicité pulmonaire durant la thérapie. Les liens suivants mènent directement aux sous-sections abordant les sujets traités.

[Baisse de DLCO comme facteur pronostique de toxicité pulmonaire à la bléomycine](#)

[Effet de l'arrêt de la bléomycine sur les résultats oncologiques en cas de toxicité pulmonaire](#)

[Risque de toxicité pulmonaire radique chez les patients ayant un antécédent de toxicité à la bléomycine](#)

[Risque de toxicité pulmonaire à la bléomycine chez les patients ayant été traités avec une radiothérapie antérieurement](#)

[L'utilisation du G-CSF comme facteur de risque de toxicité pulmonaire à la bléomycine](#)

Baisse de DLCO comme facteur pronostique de toxicité pulmonaire à la bléomycine

Peu de données sont disponibles pour guider le clinicien quant à l'ajustement de la dose de bléomycine lorsque l'examen montre une valeur de DLCO réduite. Il semble que le critère le plus approprié pour effectuer un tel ajustement soit la présence ou l'apparition de symptômes pulmonaires cliniques, et non uniquement une DLCO réduite avant ou en cours de traitement. La seule étude répertoriée sur le sujet est celle de McKeage et coll., publiée en 1990, qui avait pour objectif d'évaluer la performance diagnostique de la DLCO comme facteur pronostique de la toxicité pulmonaire induite par la bléomycine [285]. Un total de 81 patients ayant reçu une chimiothérapie contenant de la bléomycine pour le traitement d'un lymphome ou d'un cancer des testicules ont été rétrospectivement inclus. La DLCO a été mesurée périodiquement au cours du traitement (fréquence non précisée). En fixant un seuil de réduction de la DLCO $\geq 35\%$ par rapport à la valeur de base pour considérer le test comme positif, la valeur prédictive positive de la toxicité pulmonaire a été de 7,7 % et la valeur prédictive négative de 92,6 %. La réduction de la DLCO ne

semble donc pas être un bon facteur prédictif de toxicité pulmonaire, du moins au seuil évalué.

Malgré le peu de données disponibles, l'Alberta Health Services recommande d'omettre la bléomycine si la DLCO ou la CVF a diminué de > 25 % aux tests de fonction pulmonaire réalisés après 3 cycles et 5 cycles d'ABVD, par rapport à la mesure initiale, et de réduire la dose de bléomycine de 50 % si la diminution de la DLCO ou de la CVF est de 10 % à 24 % [82]. Aucun des autres guides consultés n'a publié de recommandations quant à cette question.

Effet de l'arrêt de la bléomycine sur les résultats oncologiques en cas de toxicité pulmonaire

L'arrêt de l'administration de la bléomycine en présence de symptômes pulmonaires cliniques significatifs ne semble pas entraîner une détérioration significative du pronostic.

Deux études rétrospectives ont évalué l'effet sur les résultats oncologiques de l'arrêt de la bléomycine en cours de traitement. Dans la cohorte étudiée par Ngeow et coll., 28 des 184 patients (15 %) atteints d'un LH et traités en première intention avec un protocole d'ABVD ont développé une pneumonite liée à la bléomycine et ont dû arrêter de recevoir le médicament [286]. Après un suivi de 5 ans, aucune différence significative n'a été observée entre ces patients et ceux qui n'ont pas cessé la bléomycine en ce qui a trait à l'absence d'échec au traitement (85 % contre 81 %, $p =$ non disponible), à la survie sans progression (95 % contre 94 %, $p = 1,0$) et à la survie globale (94 % contre 89 %, $p = 0,47$). Il est à noter que le

nombre de cycles médians d'ABVD reçus avant que la toxicité n'apparaisse a été de 6 cycles (4-8 cycles). Martin et coll. ont étudié une cohorte de patients atteints d'un LH de tout stade dans laquelle le traitement à la bléomycine a été interrompu chez 22 % (cohorte totale : $n = 141$) [120]. La réponse au traitement et la survie globale n'ont pas été significativement différentes entre les groupes arrêt de la bléomycine et pleine dose (réponse complète : 84 % contre 92 %, p [tous types de réponse] = 0,2; survie globale à 5 ans : 88 % contre 83 %, $p = 0,369$). Un traitement de sauvetage par greffe autologue a été nécessaire pour une proportion similaire de patients (10 % contre 19 %, $p = 0,218$).

Dans une lettre à l'éditeur du *Journal of Clinical Oncology*, Canellos a rapporté des résultats similaires. Chez les patients atteints d'un LH de stade avancé qui ont participé aux études CALGB 8251 et 8952 et chez qui la bléomycine a dû être interrompue ($n = 40$), les taux de rechute ont été similaires à ceux de la cohorte totale ayant complété ≥ 6 cycles d'ABVD ($n = 363$), soit de 18 % et 17 % à 2 ans, de 23 % et 24 % à 5 ans et de 23 % et 27 % à 10 ans [287].

Par ailleurs, dans une étude *randomisée* récente réalisée chez des patients atteints d'un LH de stade limité favorable (GHSG HD13), la non-infériorité d'un traitement d'ABVD par rapport à un traitement d'ABVD (2 cycles + IFRT 30 Gy dans les deux groupes) quant au taux d'absence d'échec n'a pas été démontrée (différence des taux à 5 ans : -3,9 % [IC 95 % : -7,7 à -0,1 %], seuil de non-infériorité : 6 %; détails à la section **Variantes du protocole ABVD : omission de la bléomycine et/ou de la dacarbazine**) [288]. Les auteurs ont

conclu que la bléomycine ne peut être omise de façon sécuritaire chez ces patients.

L'effet de recevoir une dose réduite de bléomycine dans le contexte d'un traitement avec une chimiothérapie BEACOPP a récemment été évalué dans une étude rétrospective réalisée à partir des données des études *randomisées* HD12 et HD15 du GHSG (n = 3 309) [186]. L'administration de la bléomycine a été interrompue temporairement ou interrompue avant le dernier cycle de chimiothérapie chez 17,6 % des patients. Après un suivi de 5 ans, la survie sans progression et la survie globale des patients ayant reçu ≤ 4 cycles de bléomycine n'ont pas été différentes de celles des patients ayant reçu > 4 cycles (survie sans progression : 87,3 % contre 89 %, p = 0,8; survie globale : 93,7 % contre 95,2 %, p = 0,5; n = 157 et 3 152).

Globalement, ces résultats suggèrent qu'il y a un risque de baisse d'efficacité à omettre complètement la bléomycine, et que ce risque est réduit graduellement jusqu'à devenir nul à mesure que le nombre de doses de bléomycine reçues augmente.

Risque de toxicité pulmonaire radique chez les patients ayant un antécédent de toxicité à la bléomycine

Chez les patients atteints d'un LH qui reçoivent une irradiation médiastinale, un antécédent de toxicité à la bléomycine ne semble pas augmenter le risque de pneumonite radique. En effet, dans une étude rétrospective réalisée à partir d'une cohorte de 150 patients ayant été traités par IMRT avec une dose médiane de 30,6 Gy, un seul des 17 patients présentant un antécédent de toxicité à la bléomycine a souffert

d'une pneumonite radique, ce qui correspond à une valeur prédictive positive de 5,9 % [289]. Par ailleurs, parmi les 21 patients ayant souffert d'une pneumonite radique, un seul avait un antécédent de toxicité à la bléomycine (4,8 %) alors que, chez les 129 patients qui n'en ont pas souffert, 16 avaient un tel antécédent (12,4 %, p = 0,306). Des conclusions similaires ont été tirées de l'étude rétrospective de Fox et coll. qui ont montré des proportions semblables de patients ayant un antécédent de toxicité à la bléomycine parmi les patients qui ont souffert ou non d'une pneumonite radique (pneumonite+ : 2/7 vs pneumonite- : 13/68 [29 % contre 19 %], p = 0,62) [290]. Aucun patient n'a été traité par IMRT, et la dose médiane de radiation a été de 30,6 Gy.

Risque de toxicité pulmonaire à la bléomycine chez les patients ayant été traités avec une radiothérapie antérieurement

En 2003, Duggan et coll. ont mené une étude *randomisée* comparant l'ABVD au protocole hybride MOPP/ABV chez des patients atteints d'un LH de stade avancé [113]. Parmi les 852 patients recrutés, 109 avaient rechuté à la suite d'un traitement antérieur de radiothérapie seule⁴¹. Dans ce sous-groupe de patients, le taux de toxicité pulmonaire a été significativement plus élevé comparativement à celui des patients n'ayant jamais reçu de radiothérapie auparavant (38 % contre 25 %, p = 0,014). Le protocole de chimiothérapie utilisé n'a pas eu d'effet sur la toxicité pulmonaire chez ces patients. Bien que cette situation clinique ne soit pas courante de nos jours (la radiothérapie n'est plus utilisée seule), **cette étude appelle à la prudence**

⁴¹ Pour les stades avancés, le traitement de radiothérapie seule utilisait un champ étendu (EFRT) et une dose de 40 à 45 Gy.

lorsqu'une chimiothérapie comprenant la bléomycine est administrée à des patients ayant reçu une radiothérapie thoracique antérieurement.

L'utilisation du G-CSF comme facteur de risque de toxicité pulmonaire à la bléomycine

L'effet du G-CSF sur la toxicité pulmonaire liée à la bléomycine n'est pas clairement établi. C'est chez les patients atteints d'un LH que cet effet semble le plus vraisemblable.

Quelques rapports de cas parus il y a plus de 20 ans ont soulevé la possibilité que le G-CSF pourrait exacerber l'effet toxique de la bléomycine sur le tissu pulmonaire [291, 292]. Un petit nombre d'études observationnelles ont par la suite évalué cette question et les résultats ont été mitigés. Le tableau suivant présente les principaux résultats de ces études.

Effet du G-CSF sur la toxicité pulmonaire à la bléomycine

Étude	Patients	Traitement	Taux de toxicité chez pts ayant reçu ou non du G-CSF (G-CSF + vs G-CSF-)	Taux d'utilisation du G-CSF chez pts avec toxicité ou non (tox. + vs tox. -)
G-CSF				
LH et ABVD				
Minuk et coll. 2012 [293] n = 122	LH, tous stades	- ABVD - G-CSF : 67 %	20 % vs 5 % p = n.d.	Tox. + : 89 %
Evens et coll. 2007 [294] n = 84	LH, tous stades	- ABVD - G-CSF : 70 %	8,7 % vs 1,6 % p = 0,18	n.d.
Martin et coll. 2005 [120] n = 141	LH, tous stades	- ABVD ou MOPP/ABV - G-CSF : 52 %	26 % contre 9 % p = 0,014	76 % vs 47 % p = 0,014
LH et BEACOPP				
Engert et coll. 2012 Étude HD15 [172] n = 2 182	LH, stade avancé	A) 8 x BEACOPP i +/- RT 30 Gy B) 6 x BEACOPP i +/- RT 30 Gy C) 8 x BEACOPP-14 +/- RT 30 Gy A, B et C : G-CSF	A : 6,4 % B : 9,7 % C : 6,2 %	s.o.

Effet du G-CSF sur la toxicité pulmonaire à la bléomycine (suite)

Étude	Patients	Traitement	Taux de toxicité chez pts ayant reçu ou non du G-CSF (G-CSF + vs G-CSF-)	Taux d'utilisation du G-CSF chez pts avec toxicité ou non (tox. + vs tox. -)
Cancers autres que LH				
Ahmed et coll. 2013 [295] n = 46	- Tous pts atteints de cancer traités avec une CT comprenant la bléomycine - LH : 67 %	- ABVD, BEP, PMitCEBO, ABVD-R et BEACOPP - ABVD : 63 % - G-CSF : 54 %	n.d.	60 % vs 53 % p = 0,685
Saxman et coll. 1997 [296] n = 86	- Cancer des cellules germinales de stade avancé - Hommes	A) Toutes CT incluant bléomycine (surtout VIP/VB) + G-CSF B) BEP seul	34 % vs 33 % p = 1,0	n.d.
Pegfilgrastim (G-CSF pégylé)				
Younes et coll. 2006 [297] n = 23	LH, tous stades	- ABVD - Pegfilgrastim : 100 %	8,7 %	s.o.

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; ABVD-R : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine et rituximab; BEACOPP: bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone; BEACOPP-14 : protocole BEACOPP standard administré selon un cycle de 14 jours; BEACOPP_i : BEACOPP intensifié; BEP : bléomycine, étoposide et cisplatine; CT : chimiothérapie; G-CSF : *granulocyte colony-stimulating factor*; Gy : gray; LH : lymphome de Hodgkin; MOPP/ABV : méchloréthamine, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicine, bléomycine et vinblastine; n.d. : non disponible; PMitCEBO : mitoxantrone, cyclophosphamide, étoposide, vincristine, bléomycine et prednisolone; pts : patients; RT : radiothérapie; tox. : toxicité pulmonaire; s.o. : sans objet; VIP/VB : étoposide, ifosfamide, cisplatine, vinblastine et bléomycine.

Résultats en caractères gras : résultats significatifs.

Les études d'Ahmed et coll. et de Saxman et coll. ont évalué la question chez des patients atteints de divers cancers et de cancers testiculaires, respectivement, et elles n'ont observé aucune association entre l'utilisation du G-CSF et la toxicité pulmonaire. Parmi les trois études comparatives réalisées spécifiquement chez des patients atteints d'un LH et ayant été traités avec une chimiothérapie ABVD, seule celle d'Evens et coll. n'a montré aucune différence de toxicité associée au G-CSF [294].

Martin et coll. ont observé un taux de toxicité pulmonaire plus élevé chez les patients qui ont reçu du G-CSF que chez ceux qui n'en ont pas reçu, de même qu'un taux d'utilisation du G-CSF supérieur chez les patients qui ont souffert de toxicité pulmonaire que chez ceux qui n'en ont pas souffert [120]. Le nombre de patients qui ont été affectés d'une toxicité pulmonaire était toutefois trop petit ($n = 25$) pour que les auteurs puissent réaliser une analyse multivariée et ainsi confirmer l'effet indépendant potentiel du G-CSF.

Minuk et coll. ont évalué prospectivement une nouvelle politique de traitement du LH consistant à administrer une chimiothérapie ABVD aux intervalles prévus sans G-CSF et sans égard au compte de neutrophiles, à moins qu'il y ait présence de fièvre ou d'autres complications [293]. Cette cohorte était comparée aux données d'une cohorte rétrospective traitée dans le même centre avant l'établissement de la nouvelle politique (utilisation du G-CSF : 91 %). Le taux de toxicité pulmonaire a été quatre fois plus élevé chez les patients qui ont reçu le G-CSF que chez ceux qui ne l'ont pas reçu. Parmi les patients ayant souffert de toxicités pulmonaires, 89 % avaient reçu du G-CSF. En comparant les toxicités strictement en fonction

de la mise en place de la nouvelle politique (sans G-CSF), une proportion significativement moindre de patients traités sous le nouveau protocole ont développé une toxicité pulmonaire que sous l'ancien protocole (3 % contre 19 %, $p = 0,04$).

Le G-CSF fait partie intégrante des protocoles BEACOPP intensifié et BEACOPP-14 [172, 298]. Dans l'étude HD15 du GHSG, qui comparait l'efficacité et l'innocuité de trois protocoles de BEACOPP (tableau ci-dessus), les taux de toxicités respiratoires de grade 3 ou 4 ont varié entre 6,4 % et 9,2 % [172]. Le fait que tous les patients aient reçu d'emblée le G-CSF ne permet toutefois pas d'évaluer son effet sur la toxicité pulmonaire. On peut seulement conclure que ce type de toxicité a été somme toute peu fréquent.

Younes et coll. ont mené une petite étude prospective visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du pegfilgrastim en soutien à l'ABVD chez des patients atteints d'un LH [297]. Cette étude ne permet pas non plus d'apprécier de façon comparative l'effet de cette forme de G-CSF sur les toxicités pulmonaires, mais leur incidence a été relativement faible également (tableau ci-dessus).

UTILISATION PROPHYLACTIQUE DU G-CSF LORS D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE ABVD

Le risque de neutropénie fébrile chez les patients atteints d'un LH et traités avec une chimiothérapie ABVD est inférieur à 10 %. Malgré la neutropénie observée chez une proportion importante de patients,

l'administration de l'ABVD aux intervalles et aux doses prévus et sans G-CSF ne semble pas entraîner plus de cas de neutropénie fébrile que lorsque le G-CSF est utilisé en prophylaxie. L'utilisation du G-CSF devrait toutefois être considérée pour certains patients neutropéniques, notamment s'ils présentent l'un des facteurs de risque suivants : âge avancé, comorbidités, cytopénie concomitante, mauvais statut de performance, envahissement médullaire et si la neutropénie est très sévère. Le G-CSF fait partie intégrante des protocoles BEACOPP intensifié et BEACOPP-14 [172, 298].

Environ 75 % à 80 % des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin qui sont traités avec une chimiothérapie ABVD souffrent d'une neutropénie de grade 3-4 (compte de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/l$) [299-301]. Chez les patients atteints de cancer, tous types confondus, le taux de mortalité à la suite d'une hospitalisation pour une neutropénie fébrile atteint 7 % à 10 % [302, 303]. Puisqu'un report de traitement ou une réduction de dose n'est pas souhaitable lorsque le traitement est administré en intention curative, le G-CSF est souvent administré dans les cycles suivant la survenue d'une neutropénie. Tel qu'illustré dans l'étude de Ho et coll., le G-CSF permet à des patients neutropéniques ($< 1,0 \times 10^9/l$) de rétablir leur compte de neutrophiles à un niveau adéquat (comptes médians entre $6,3 \times 10^9/l$ et $11,1 \times 10^9/l$, selon le schéma d'administration) et de recevoir leurs traitements subséquents généralement aux intervalles et aux doses prévus (aucun retard ni réduction de dose dans cette étude) [304].

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

[Administration de l'ABVD aux intervalles et aux doses prévus et sans G-CSF](#)

[Précautions liées à l'administration de l'ABVD aux intervalles et aux doses prévus et sans G-CSF](#)

[Guides de pratique clinique sur l'utilisation du G-CSF](#)

Administration de l'ABVD aux intervalles et aux doses prévus et sans G-CSF

Une autre pratique est également courante, celle d'administrer l'ABVD aux intervalles et aux doses prévus, sans G-CSF, et ce, sans égard au compte de neutrophiles du patient, à moins que ce dernier ne présente une fièvre ou tout autre symptôme laissant suspecter une infection ou toute autre complication. Quelques études observationnelles ont évalué de cette approche. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats des études ayant évalué l'administration de l'ABVD aux intervalles et aux doses prévus, et sans utilisation de G-CSF, pour le traitement de patients atteints d'un LH de tout stade

Étude	Tx avec G-CSF	n	N ^{bre} total de Tx	Pts recevant le G-CSF	Compte médian de neutrophiles	Incidence de neutropénie (par Tx)	Incidence de neutropénie (par pts)	Délai de dose	Neutropénie fébrile
Minuk et coll. 2012 [293] ¹	A) Cohorte prospective : aucun G-CSF B) Cohorte rétrospective : G-CSF chez 91 % des pts	A : 33 B : 89	A : 327 B : 927	A : 3 % B : 91 %	A : $1,2 \times 10^9/l$	A : < $1,5 \times 10^9/l$: 53 % < $1,0 \times 10^9/l$: 37 % < $0,5 \times 10^9/l$: 11 %	A vs B < $1,5 \times 10^9/l$: 91 vs 73 % p = 0,05	A vs B Pts : 3 vs 71 % p < 0,01 Tx : 0,3 vs 8 % p < 0,01	A vs B Pts : 6 vs 6 % Tx : 0,6 vs 0,5 %
Nangalia et coll. 2008 [305]	Aucun G-CSF	24	263	0 %	$0,9 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$: 46,8 % < $0,5 \times 10^9/l$: 18,3 %	n.d.	n.d.	Pts : 8,3 % Tx : 0,76 %
Evens et coll. 2007 [294]	A) Aucun G-CSF + antibiothérapie prophylactique ² B) G-CSF de routine	A : 61 B : 23	A : 658 B : 256	A : 3,3 % B : 100 %	A : $0,925 \times 10^9/l$	A : $\leq 1,0 \times 10^9/l$: 58 % $\leq 0,5 \times 10^9/l$: 26 % $\leq 0,2 \times 10^9/l$: 7 %	n.d.	Peu fréquent	Pts, A vs B : 4,9 vs 8,7 % Tx, A vs B : 0,44 vs 0,78 %
Boleti et coll. 2007 [299]	Aucun G-CSF	38	346	0 %	n.d.	< $1,0 \times 10^9/l$: 33,8 %	< $1,0 \times 10^9/l$: 78,9 % $\leq 0,5 \times 10^9/l$: 36,6 %	Pts : 5,2 %	Pts : 5,2 % Tx : 0,57 %

n.d. : non disponible; l : litre; N^{bre} : nombre; pts : patients; Tx : traitement.

1. Les patients présentant un envahissement de la moelle osseuse n'étaient pas admissibles dans cette étude.

2. Antibiothérapie prophylactique contre *Pneumocystis carinii pneumoniae* (triméthoprim-sulphaméthoxazole) et la candidose orale (fluconazole).

Comme prévu, la non-utilisation du G-CSF en soutien au traitement d'ABVD a entraîné de la neutropénie chez une proportion importante de patients (tableau ci-dessus). En effet, les taux d'incidence de la neutropénie de grade 3 par traitement ont varié entre 37 % et 58 %, et ceux de grade 4 entre 11 % et 26 %. De plus, Boleti et coll. ont montré que plus du tiers des patients ont eu au moins un épisode de neutropénie de grade 4 [299]. Malgré cela, le traitement a dû être retardé chez très peu de patients et, dans les études comparatives, mais non contrôlées, de Minuk et coll. et de Evens et coll., les taux de neutropénie fébrile, tant par patient que par traitement, n'ont pas été plus élevés chez les patients n'ayant pas reçu le G-CSF que chez ceux qui l'ont reçu. Bien qu'Evens et coll. aient utilisé une antibiothérapie prophylactique chez les patients traités sans G-CSF, les taux de neutropénie fébrile ont été similaires à ceux des études n'ayant pas utilisé cette approche [294]. Globalement, la non-utilisation du G-CSF en soutien à l'ABVD a causé de la neutropénie fébrile chez environ 5 % à 8 % des patients, et un événement de neutropénie fébrile a été observé tous les 130 à 230 traitements.

Très peu d'études *randomisées* ayant évalué l'ABVD font mention de la conduite prévue quant à l'utilisation du G-CSF. Dans l'étude de Duggan et coll., la prophylaxie avec G-CSF n'était pas permise, mais on ne rapporte pas de données quantitatives sur les cas de neutropénie fébrile [113]. Les études de Johnson et coll. (LY09) et de Hoskin et coll. (ISRCTN 64141244) prévoyaient une utilisation du G-CSF seulement si la neutropénie entraînait un retard de traitement ou une réduction de dose de façon répétée; on ne mentionne toutefois pas le seuil de compte de neutrophiles à partir duquel

de tels changements au protocole étaient prévus, et on ne rapporte pas non plus de résultats sur l'incidence des cas de neutropénie fébrile [114, 136]. Gobbi et coll. a été la seule étude informative répertoriée [135]. Celle-ci permettait l'utilisation du G-CSF seulement lorsqu'une neutropénie sévère (neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) était associée à une fièvre ou à tout autre signe d'infection. Un seul cas d'infection a été rapporté dans le groupe ABVD (ABVD x 6 cycles; n = 122).

Précautions liées à l'administration de l'ABVD aux intervalles et aux doses prévus et sans G-CSF

Quelques précautions ont été discutées par certains auteurs quant à l'administration d'une chimiothérapie ABVD aux intervalles et aux doses prévus et sans G-CSF. Minuk et coll. ont noté que l'incidence de la neutropénie fébrile était plus élevée chez les patients de ≥ 60 ans que chez ceux qui avaient < 60 ans (cohorte prospective : 40 % contre 0 %, $p = 0,019$; cohorte rétrospective : 18 % contre 1,6 %, $p = 0,014$) [293]. Une plus grande prudence pourrait donc être de mise concernant ces patients. Par ailleurs, chez une population atteinte de divers cancers et hospitalisée pour de la neutropénie fébrile, la présence de comorbidités a été associée à un risque de mortalité accru [303]. Les taux de mortalité ont été de 2,6 % lorsque les patients ne présentaient aucune comorbidité majeure, de 10,3 % lorsqu'une comorbidité était présente et de $\geq 21,4$ % lorsque le nombre de comorbidités majeures était de 2 ou plus. Cette étude indique donc que les conséquences d'une neutropénie fébrile pourraient être aggravées chez les patients présentant des comorbidités, et que ce facteur devrait être pris

en considération dans la décision d'utiliser le G-CSF. Enfin, selon Nangalia et coll., cette pratique ne devrait pas être extrapolée à d'autres protocoles de chimiothérapie, et la chimiothérapie ne devrait pas être administrée si la neutropénie est associée à une anémie ou à une thrombocytopénie [305].

Dans son algorithme sur les traitements de soutien à l'aide de facteurs de croissance leucocytaires, le London Health Sciences Centre propose de considérer les facteurs de risque suivants lors de la prise de décision d'utiliser le G-CSF : l'âge > 65 ans, le statut de performance de l'ECOG > 2, le mauvais statut nutritionnel, l'envahissement de la moelle osseuse, la maladie avancée, les autres comorbidités sérieuses, les traitements reçus antérieurement, la présence de plaies ouvertes ou d'infection active, la médication concomitante, le sexe féminin et le taux d'hémoglobine < 120 g/l [306].

Guides de pratique clinique sur l'utilisation du G-CSF

Dans la mise à jour de 2015 de son guide de pratique clinique sur l'utilisation des facteurs de croissance leucocytaires, l'ASCO recommande une utilisation prophylactique primaire du « CSF » lorsque le risque de neutropénie fébrile est de 20 % ou supérieur [307]. Le CSF est aussi recommandé en intention prophylactique pour prévenir la neutropénie fébrile chez les patients à risque élevé, en raison de l'âge, de l'histoire médicale, des caractéristiques de la maladie et de la nature myélosuppressive du régime de chimiothérapie. L'organisme recommande une prophylaxie secondaire avec le CSF pour les patients qui ont souffert d'une complication neutropénique lors d'un cycle

précédent de chimiothérapie, chez qui une réduction de la dose ou un délai du traitement pourrait compromettre la survie sans maladie, la survie globale ou le résultat du traitement. Le CSF ne devrait pas être utilisé de routine chez les patients neutropéniques qui sont afébriles.

Selon le London Health Sciences Centre, l'utilisation prophylactique du G-CSF n'est pas recommandée de routine pour les chimiothérapies associées à un risque de neutropénie fébrile < 10 % (dont l'ABVD) [306]. Le G-CSF doit être considéré seulement si le patient présente un risque significatif de conséquences sérieuses liées à la neutropénie fébrile, y inclus la mort. Dans son guide de pratique, l'ESMO inclut le G-CSF à sa description du protocole BEACOPP, mais pas à celle de l'ABVD [40]. Enfin, le Lymphoma Forum of Ireland indique que l'ABVD peut être administré de façon sécuritaire aux intervalles prévus en présence d'une neutropénie modérée et sans G-CSF [42].

La réponse au traitement est généralement évaluée en cours de traitement et elle l'est toujours à la fin du traitement [40-42]. À la fin du traitement, l'évaluation à l'aide de la TEP/TDM est devenue un standard de pratique [71]. En cours de traitement, une TDM est typiquement prescrite après la chimiothérapie et avant la radiothérapie chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin de stade limité, et après 4 cycles de chimiothérapie chez les patients atteints d'un stade avancé [40, 42]. La réponse obtenue par TDM en cours de traitement guide la décision d'avoir recours ou non à une intensification du traitement [42, 164]. La TEP/TDM réalisée à 2 ou à 4 cycles semble avoir une valeur pronostique, mais la modification du traitement en fonction des résultats de la TEP/TDM est encore à l'étape expérimentale et elle n'est généralement pas recommandée en dehors d'un contexte de recherche clinique, à moins que le résultat ne révèle clairement qu'il y a progression de la maladie [71]. Une modification du traitement est parfois considérée chez les patients de stade limité, sachant toutefois que les études *randomisées* publiées à ce jour n'ont pas démontré la non-infériorité des protocoles alternatifs (désescalade) aux traitements standards comparateurs étudiés dans ce contexte (études de Raemaekers et coll. [1] et de Radford et coll. [143], détails aux sections [Omission de la radiothérapie chez les patients de stade limité favorable présentant une réponse complète à la TEP intermédiaire](#) et [Omission de la radiothérapie chez les patients de stade limité défavorable présentant une réponse complète à la TEP intermédiaire](#)).

Les liens suivants permettent d'accéder directement aux sous-sections traitées :

[Performance diagnostique de la TEP pour l'évaluation de la réponse post-traitement](#)

[Valeur pronostique de la TEP intermédiaire](#)

[Valeur pronostique de la TEP postchimiothérapie et préradiothérapie](#)

[Recommandations sur l'imagerie et critères de définition de la réponse : consensus internationaux](#)

PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE LA TEP POUR L'ÉVALUATION DE LA RÉPONSE POST-TRAITEMENT

Deux méta-analyses ont évalué la performance diagnostique de la TEP(/TDM) pour l'évaluation de la réponse à la fin du traitement de première intention [308, 309]. Dans ces deux méta-analyses, les standards de référence (vrais positifs et vrais négatifs) étaient déterminés par les résultats de la biopsie, le cas échéant, ou l'évolution du patient au suivi. Dans la méta-analyse de Zijlstra et coll. sur les lymphomes de Hodgkin, la sensibilité de la TEP a été évaluée à 84 % (IC 95 % : 71 %-92 %) et la spécificité à 90 % (IC 95 % : 84 %-94 %) (7 études, n = 292) [309]. L'hétérogénéité interétude était toutefois relativement importante ($p[\text{test } Q] < 0,1$). De plus, les auteurs ont inclus certaines études comprenant un mélange de patients atteints d'un lymphome hodgkinien ou non-hodgkinien, et d'autres études ont rapporté des résultats de patients ayant une maladie résiduelle seulement.

Afin d'éliminer certains problèmes méthodologiques dont sont empreintes les méta-analyses de Zijlstra et coll. et ainsi d'améliorer les estimations diagnostiques de la TEP pour le suivi post-traitement de première intention, Terasawa et coll. ont choisi des critères d'inclusion des études plus restrictifs pour leur méta-analyse [308]. Globalement, 15 études comptant 474 patients ont été incluses pour le lymphome de Hodgkin. Pour l'évaluation post-traitement, les valeurs de sensibilité de la TEP(/TDM) ont varié entre 50 % et 100 %, et celles de spécificité entre 67 % et 100 %. Pour l'évaluation de la TEP(/TDM) chez des patients présentant une maladie résiduelle, la sensibilité a varié entre 43 % et 100 %, et la spécificité entre 67 % et 100 %. Aucune valeur d'estimation centrale globale n'a été rapportée pour ces paramètres diagnostiques. Malgré la grande variabilité interétudes, les surfaces sous la courbe *receiver operating characteristics* (ROC) ont été élevées, soit de 0,94 en post-traitement et de 0,93 pour les données associées aux maladies résiduelles. Il est à noter que les devis des études incluses étaient parfois rétrospectifs et que l'interprétation des résultats de la TEP(/TDM) n'était pas faite selon des critères uniformes.

VALEUR PRONOSTIQUE DE LA TEP INTERMÉDIAIRE

Chez les patients atteints d'un LH de stade avancé (stades IIB à IV), la TEP intermédiaire après 2 à 4 cycles de chimiothérapie a une valeur pronostique de survie sans progression bien démontrée. Chez les patients de stade limité, bien que certains résultats soient discordants, la plupart des études ont aussi montré une association entre le résultat de la TEP intermédiaire après 2 cycles et le pronostic de survie sans

progression. La TEP intermédiaire, utilisée à des fins pronostiques uniquement, ne constitue toutefois pas une utilisation judicieuse des ressources pour la plupart des patients.

Cette section traite spécifiquement de la valeur pronostique de la TEP intermédiaire et non de la validité de la modification du traitement en fonction de son résultat. Ce dernier aspect fait l'objet d'autres sections (voir [Omission de la radiothérapie chez les patients de stade limité favorable présentant une réponse complète à la TEP intermédiaire](#) et [Omission de la radiothérapie chez les patients de stade limité défavorable présentant une réponse complète à la TEP intermédiaire](#)). Afin de faire état de la valeur pronostique de la TEP intermédiaire, seules les études dont le devis ne prévoyait pas de modification au traitement en fonction des résultats de la TEP intermédiaire ont été considérées. Une méta-analyse et 13 études observationnelles ont été répertoriées, y compris les 7 présentées dans le tableau ci-dessous. Les études qui ne sont pas présentées ici sont celle d'Advani et coll., dans laquelle les patients étaient traités avec le protocole Stanford V [310], et six autres études parues avant 2007 qui ont été incluses dans la méta-analyse de Terasawa et coll. [311-316].

Principaux résultats des études ayant évalué la valeur pronostique de la TEP(/TDM) intermédiaire lors du traitement de première intention

Étude (suivi médian)	Patients	Traitement	Taux de TEP(/TDM) intermédiaire + (après 2 cycles de CT)	Contrôle de la maladie	Survie globale (TEP(/TDM) + vs TEP(/ TDM)–)
<i>Méta-analyse</i>			<i>Prédiction échec au Tx</i>		
Terasawa et coll. [317] 7 études, n = 360 TEP(/TDM)	Stade avancé ¹	ABVD ou régime comparable ² x 6-8 cycles +/- RT	n.d.	Sensibilité : 81 % (IC 95 % : 72 %-89 %) Spécificité : 97 % (IC 95 % : 94 %-99 %) RVP : 28,4 (IC 95 % : 14,2-56,7) RVN : 0,19 (IC 95 % : 0,12-0,3)	n.d.
<i>Études originales</i>			<i>Survie sans progression (TEP(/TDM) + vs TEP(/TDM)–)</i>		
Gallamini et coll. 2014 [318]; Biggi et coll. 2013 [319] (37 mois, minimum 1 an) n = 260 TEP/TDM	- Stades IIB-IVB - Stade IIA + facteurs de risque ³	ABVD x 4-8 cycles +/- IFRT ou RT consolidation (30- 36 Gy)	17 %*	À 3 ans : 28 % vs 95 %, p < 0,0001	À 3 ans 87 % vs 99 %
Oki et coll. 2014 [320] (pts survivants : 45 mois) n = 229 TEP(/TDM)	A) Stade limité favorable ⁴ B) Stade limité défavorable ⁴ C) Stade II <i>bulky</i> D) Stade avancé, IPS < 3 E) Stade avancé, IPS ≥ 3	ABVD +/- RT (aucun détail)	14 %*	À 3 ans A : 100 % vs 100 % B : 56 % vs 92 %, p < 0,0001 C : 20 % vs 83 %, p = 0,017 D : 30 % vs 77 %, p < 0,001 E : 44 % vs 71 %, p = 0,155	n.d.
Markova et coll. 2012 [321] (52 mois, minimum 1 an) n = 69 TEP	-Stade IIB avec masse <i>bulky</i> -Stades III-IV	-BEACOPPint x 4 ou 6 cycles -BEACOPP14 std x 8 cycles -RT 30 Gy si RP avec masse résiduelle ≥ 2,5 cm ou si TEP + post-CT	Après 4 cycles de CT 26 %	À 4 ans 78 % vs 96 %, p = 0,016	n.d.

Principaux résultats des études ayant évalué la valeur pronostique de la TEP(/TDM) intermédiaire lors du traitement de première intention (suite)

Étude (suivi médian)	Patients	Traitement	Taux de TEP(/TDM) intermédiaire + (après 2 cycles de CT)	Contrôle de la maladie	Survie globale (TEP(/TDM) + vs TEP(/ TDM)–)
Zinzani et coll. 2012 [322] (31 mois) n = 304 TEP	A) Stade limité (I ou IIA) B) Stade avancé (IIB, III ou IV)	-Précoce : ABVD x 6 cycles ou x 4 cycles + ISRT si masse <i>bulky</i> -Avancé : ABVD x 6 cycles	17 % A : 13 % B : 22 %	À 9 ans 27 % vs 92 %, p < 0,0001 A : 31 % vs 95 %, p < 0,0001 B : 29 % vs 89 %, p < 0,0001	À 9 ans 63 % vs 98 %, p < 0,0001 A : 85 % vs 100 %, p = 0,0001 B : 51 % vs 96 %, p = 0,0002
Kostakoglu et coll. 2012 [323] (3,3 ans) n = 88 TEP(/TDM)	- Stade I ou II non <i>bulky</i>	AVG x 6 cycles	27 %	À 2 ans : IHP 54 % vs 88 %, p = 0,0009 Deauville 50 % vs 85 %, p = n.d.	n.d.
Barnes et coll. 2011 [324] (46 mois) n = 96 TEP(/TDM)	- Stade limité non <i>bulky</i>	ABVD x 4-6 cycles +/- IFRT (30-36 Gy)	18 %	À 4 ans 87 % vs 91 %, p = 0,57	À 4 ans 87 % vs 100 %, p = 0,09

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AVG : doxorubicine, vinblastine et gemcitabine; BEACOPP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone; BEACOPPint : BEACOPP intensifié; BEACOPP std : BEACOPP standard; CT : chimiothérapie; IFRT : *involved-field radiotherapy*; IHP : critères de réponse de l'International Harmonization Group; ISRT : *involved-site radiotherapy*; n.d. : non disponible; pts : patients; RVN : rapport de vraisemblance négative (*negative likelihood ratio* [taux faux négatifs/taux vrai négatifs]); RVP : rapport de vraisemblance positive (*positive likelihood ratio* [taux vrai positifs/taux faux positifs]); RT : radiothérapie; SSP : survie sans progression; TDM : tomodesitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons; Tx : traitement.

*Interprétation de la TEP selon le score de Deauville.

1. Des patients atteints d'une maladie de stade IIB ont été inclus dans toutes les études, et des patients atteints d'une maladie de stade IIA avec facteurs de risque dans certaines études également.

2. Autres régimes utilisés dans les études : MOPP/ABVD et COPP/EBV/CAD.

3. Facteurs de risque : ≥ 3 sites atteints, maladie infradiaphragmatique, masse *bulky* et vitesse de sédimentation > 40 mm/h.

4. Stade limité favorable : stade I ou II sans facteur de risque; stade limité défavorable : stade I ou II avec ≥ 1 facteur de risque; facteurs de risque : vitesse de sédimentation ≥ 50 mm/h, ≥ 3 sites atteints, maladie extralymphatique et masse *bulky*.

Résultats en caractères gras : différence statistiquement significative.

Méta-analyse. La méta-analyse de Terasawa et coll. a inclus des études qui évaluaient la capacité de la TEP(/TDM) intermédiaire à prédire l'échec au traitement après 2 ou 3 cycles de chimiothérapie (tableau ci-dessus) [317]. Les valeurs estimées globales de sensibilité et de spécificité de la TEP(/TDM) intermédiaire ont été élevées (81 % et 97 %, respectivement). Les rapports de vraisemblance indiquent que la TEP(/TDM) intermédiaire a une probabilité 28,4 fois plus grande d'être positive et une probabilité environ 5 fois moins grande d'être négative chez un patient qui aura un échec au traitement que chez un patient qui n'aura pas d'échec, ce qui peut être considéré comme une bonne performance diagnostique. En 2014, Gallamini et coll. ont aussi rapporté des données diagnostiques sur la TEP/TDM intermédiaire pour prédire le contrôle de la maladie en utilisant le score de Deauville pour l'interprétation [318]. Les résultats ont été relativement similaires à ceux de la méta-analyse, avec une sensibilité de 73 %, une spécificité de 94 %, une valeur prédictive positive de 73 % et une valeur prédictive négative de 94 %. À titre de comparaison avec les données de la méta-analyse, les rapports de vraisemblance positif et négatif calculés sont de 12,2 et de 0,29, respectivement.

Patients de stade avancé. Dans les études récentes ayant inclus des patients de stade avancé, un résultat positif pour la TEP(/TDM) intermédiaire a été associé à une survie sans progression significativement inférieure comparativement aux résultats obtenus chez les patients dont la TEP(/TDM) était négative (tableau ci-dessus). Une seule exception a été observée dans le sous-groupe de patients avec IPS ≥ 3 , mais le petit nombre de patients de ce groupe ($n = 35$) pourrait avoir limité la puissance de cette

analyse. Zinzani et coll. ont montré que le taux de survie globale à 9 ans des patients ayant obtenu une TEP intermédiaire positive a été significativement inférieur à celui des patients chez qui la TEP était négative. Aucun résultat de comparaison statistique sur la survie globale à 3 ans n'a été présenté par Gallimali et coll. [318].

Patients de stade limité. Les données de la TEP intermédiaire concernant spécifiquement les patients de stade limité sont relativement peu abondantes. La seule étude ayant spécifiquement évalué la valeur pronostique de la TEP intermédiaire chez des patients de stade limité favorable⁴² est celle d'Oki et coll., mais la maladie d'aucun patient n'avait progressé après un suivi de 3 ans [320]. Chez les patients de stade limité défavorable⁴³, la survie sans progression à 3 ans a été significativement inférieure chez ceux ayant obtenu une TEP(/TDM) positive par rapport à ceux chez qui la TEP(/TDM) était négative. Chez les patients de stade limité, sans distinction en fonction de la présence de facteurs de risque, Kostakoglu et coll. et Zinzani et coll. ont montré que la TEP(/TDM) intermédiaire avait une valeur prédictive de survie sans progression significative, alors que les données de Barnes et coll. n'ont montré aucune association entre le résultat de la TEP(/TDM) intermédiaire et la progression [322-324]. Toujours chez les patients de stade limité, la TEP(/TDM) intermédiaire n'a pas été associée significativement à la survie globale à 4 ans dans l'étude de Barnes et coll., mais une association significative a été observée à 9 ans dans l'étude de Zinzani et coll.

42 Absence de facteurs de risque, similaires à ceux du GHSG : vitesse de sédimentation ≥ 50 mm/h, ≥ 3 sites atteints, maladie extralymphatique et masse *bulky*.

43 Présence d'au moins un facteur de risque (voir référence de bas de page 1).

BEACOPP. Markova et coll. ont été les seuls à rapporter des résultats sur la valeur pronostique de la TEP intermédiaire avec l'utilisation de différents protocoles de chimiothérapie BEACOPP sans modification de traitement en fonction des résultats (tableau ci-dessus) [321]. La survie sans progression des patients ayant obtenu une TEP positive a été significativement inférieure à 4 ans comparativement à ceux chez qui la TEP était négative.

VALEUR PRONOSTIQUE DE LA TEP POSTCHIMIOTHÉRAPIE ET PRÉRADIOTHÉRAPIE

Peu de données sont disponibles sur la valeur pronostique de la TEP postchimiothérapie et préradiothérapie, et aucune étude n'a encore déterminé quelle doit être la conduite clinique en fonction du résultat. Les résultats disponibles suggèrent une association significative entre le résultat de la TEP et l'échec au traitement.

Une seule étude jugée informative a été répertoriée sur le sujet. En 2009, Sher et coll. ont publié une étude rétrospective dans laquelle des patients avaient été soumis à une TEP(/TDM) postchimiothérapie et préradiothérapie (n = 73) [325]. Ces patients étaient atteints en grande majorité d'une maladie de stade I ou II (90 %), 33 % présentaient une masse *bulky* et 36 % souffraient de symptômes B. Les traitements reçus consistaient en une chimiothérapie ABVD de 4 à 6 cycles, selon le stade, et en une radiothérapie dont les doses médianes ont été de 30 Gy ou de 36 Gy en fonction du résultat de la TEP(/TDM) postchimiothérapie, négatif ou positif. La TEP(/TDM) a été positive chez 13 patients (18 %). Après 2 ans de suivi, la survie sans échec a été significativement meilleure chez les patients dont la TEP(/

TDM) était négative (95 % contre 69 %, $p < 0,01$). Le traitement intensifié de radiothérapie administré aux patients dont la TEP(/TDM) était positive n'a donc pas été suffisant pour obtenir un contrôle de la maladie similaire à celui obtenu chez les patients dont la TEP(/TDM) était négative. Cette étude n'apporte toutefois pas d'information sur l'effet réel de l'intensification de la radiothérapie dans une telle situation.

RECOMMANDATIONS SUR L'IMAGERIE ET CRITÈRES DE DÉFINITION DE LA RÉPONSE : CONSENSUS INTERNATIONAUX

Au fil des ans, différentes initiatives consensuelles internationales ont mené à des recommandations sur l'imagerie et à l'établissement de critères standardisés pour l'évaluation de la réponse au traitement des lymphomes. Les recommandations et critères issus des principaux consensus sont rapportés ici. **Il est à noter que certaines de ces recommandations n'ont pas perduré dans le temps; elles sont tout de même rapportées puisque certaines études y réfèrent.** En raison de leur redondance partielle, ils sont présentés chronologiquement afin de mieux s'y retrouver et de mettre en relief leur évolution dans le temps.

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Critères de définition de la réponse pour les lymphomes de Hodgkin basés sur la TDM seule : Cotswolds \(1988\) et GHSG](#)

[Recommandations de l'International Harmonization Project \(IHP\) sur l'utilisation et l'interprétation de la TEP pour l'évaluation de la réponse post-traitement \(2007\)](#)

Échelle visuelle de cinq points de Deauville pour l'évaluation du métabolisme à la TEP lors de l'évaluation de la réponse (2008)

Recommandations sur l'utilisation de la TEP/TDM adoptées aux conférences de Menton et de Lugano (2011-2013)

Critères de définition de la réponse de Lugano (2012)

Critères de définition de la réponse pour les lymphomes de Hodgkin basés sur la TDM seule : Cotswolds (1988) et GHSG

À la conférence de Cotswolds de 1988, des critères pour l'évaluation de la réponse du lymphome de Hodgkin ont été proposés [47]. Les critères de Cotswolds entérinaient l'utilisation de la TDM pour la détection de la maladie intra-abdominale et introduisaient la désignation de réponse complète non confirmée (*unconfirmed complete response*, CRu) en reconnaissance que la détection d'anomalies radiologiques résiduelles n'implique pas nécessairement la présence d'une maladie active. Le NCIC-ECOG et l'EORTC-LYSA ont d'ailleurs appliqué les critères de Cotswolds pour évaluer la réponse dans certaines de leurs études [85, 86]. Ces critères n'ont toutefois pas été adoptés par tous les groupes. En effet, le GHSG a opté pour ses propres définitions de la réponse dans certaines études, qui sont plus détaillées que celles de Cotswolds [87, 88]. Les critères de réponse de Cotswolds et ceux du GHSG sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Critères de définition de la réponse au traitement pour les lymphomes de Hodgkin tels que proposés à la conférence de Cotswolds ou tels qu'utilisés par le GHSG

	Cotswolds	GHSG
Réponse complète	Aucun signe clinique, radiologique ou autre de maladie	Disparition de tous les symptômes cliniques et radiologiques.
Réponse complète non confirmée/avec tissu résiduel	Réponse complète non confirmée : État de santé normal, sans signe clinique de la présence de maladie, mais avec persistance d'une anomalie radiologique à un site initial de maladie. Catégorie dénotant que le statut de rémission n'est pas clair.	Réponse complète avec tissu résiduel : Existence d'anomalies résiduelles radiologiques, mais aucun autre signe d'activité liée au lymphome.
Réponse partielle	Diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des plus grands diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables.	Persistance de lymphome avec réduction significative de toutes les lésions et, pour la majorité ($\geq 50\%$ des lésions) des gros ganglions ou des grosses lésions mesurables d'organes (> 3 cm de diamètre), une diminution de $> 50\%$ du plus grand diamètre (si aucune lésion n'était > 3 cm, chacune des 2 plus grosses lésions doit avoir diminué de $\geq 50\%$ dans son diamètre le plus grand) et diminution d'une grosse tumeur médiastinale d'au moins 25% du diamètre thoracique maximal.
Maladie stable	Situation ne répondant pas aux critères de réponse complète (confirmée ou non), réponse partielle ou progression de la maladie ¹ .	Tissu ganglionnaire actif toujours présent et les critères de réponse partielle ne sont pas satisfaits (c.-à-d. ganglions pas tous réduits significativement ou diminution $< 50\%$ de la majorité des gros ganglions) et aucun ganglion dont le diamètre maximal n'a augmenté $> 25\%$.
Progression de la maladie	Augmentation $\geq 25\%$ de la taille d'au moins une lésion mesurable ou apparition d'une nouvelle lésion ou récurrence de symptômes B qui ne s'expliquent pas autrement.	Présence de nouvelles lésions ou augmentation $> 25\%$ d'au moins une lésion connue pendant ou dans les 3 mois suivant la thérapie.

1. La maladie stable n'était pas explicitement décrite dans la publication. Une définition implicite est indiquée.

Adapté de [47, 88].

Recommandations de l'International Harmonization Project (IHP) sur l'utilisation et l'interprétation de la TEP pour l'évaluation de la réponse post-traitement (2007)

La TEP/TDM est aujourd'hui utilisée pour l'évaluation de la réponse post-traitement par la très grande majorité des experts du Québec consultés (rencontre de consensus). Avec l'utilisation croissante de la TEP dans les milieux cliniques, l'International Harmonization Project (IHP) a été créé afin de développer des lignes directrices pour son utilisation et son interprétation afin d'évaluer la réponse post-traitement [326]. Les principales recommandations sont présentées dans le tableau suivant.

Principales recommandations de l'International Harmonization Project sur l'utilisation et l'interprétation de la TEP, publiées par Juweid et coll. en 2007**Recommandations**

La TEP en prétraitement, pour l'évaluation de la réponse post-traitement, n'est pas obligatoire pour les lymphomes qui captent presque invariablement le FDG, mais elle est fortement encouragée car elle peut faciliter l'interprétation de la TEP après la thérapie. La TEP prétraitement est toutefois obligatoire pour les lymphomes dont la captation du FDG est variable si la TEP est utilisée pour évaluer la réponse après la thérapie.

À la complétion du traitement, l'imagerie à la TEP devrait être faite au moins 3 semaines après le dernier traitement, et préféablement de 6 à 8 semaines, après une chimiothérapie ou une chimio-immunothérapie, et de 8 à 12 semaines après une radiothérapie ou une chimioradiothérapie.

L'évaluation visuelle seule est adéquate pour interpréter les résultats de la TEP comme positifs ou négatifs lors de l'évaluation après la complétion du traitement.

Le compartiment vasculaire du médiastin est le site de référence recommandé pour définir la positivité de la TEP pour une masse résiduelle ≥ 2 cm dans son plus grand diamètre transversal, sans égard à sa localisation.

Une masse plus petite ou un ganglion de taille normale (c.-à-d. $\leq 1 \times 1$ cm de diamètre) devrait être considéré comme positif si son métabolisme est supérieure au bruit de fond des tissus avoisinants.

Les nouveaux nodules $\geq 1,5$ cm observés à la TDM chez les patients sans preuve de la présence d'un lymphome pulmonaire avant la thérapie ne devraient être considérés comme positifs à la TEP que si la captation excède celle du compartiment vasculaire médiastinal. Pour les nouveaux nodules pulmonaires $< 1,5$ cm, le degré de captation n'est pas fiable et le lymphome résiduel ne peut être exclu, même si aucune captation n'apparaît.

Les lésions résiduelles hépatiques ou spléniques $> 1,5$ cm observés à la TDM devraient être considérées comme positives à la TEP si leur captation est plus grande ou égale à celle du foie ou de la rate, respectivement. Les lésions persistantes $< 1,5$ cm observées à la TDM devraient être considérées comme positives seulement si leur captation est plus grande que celle du foie ou de la rate, respectivement.

La captation focale osseuse ou de la moelle osseuse clairement augmentée devrait être interprétée comme positive pour le lymphome. La captation diffuse de la moelle osseuse, même si elle est plus intense que celle du foie, est habituellement causée par l'hyperplasie de la moelle post-traitement et ne devrait pas être interprétée à tort comme un envahissement lymphomateux diffus de la moelle.

L'utilisation de la TEP avec correction pour l'atténuation est fortement recommandée.

La TEP pour l'évaluation en cours de traitement devrait être utilisée seulement sous étude clinique ou pour les besoins d'un registre prospectif.

FDG : fluorodésoxyglucose; TEP : tomographie par émission de positrons; TDM : tomodensitométrie.

Adapté de [326].

Intervalle requis entre le dernier traitement et la TEP. Il est bien connu qu'à la suite d'un traitement des processus inflammatoires et d'hyperplasie hématopoïétique peuvent survenir [71]. Or, ces réactions peuvent occasionner des captations du FDG et ainsi produire des résultats ambigus ou faussement positifs à la TEP. Tel qu'indiqué dans les recommandations de l'IHP (tableau ci-dessus), **l'intervalle alloué entre la fin du traitement et la TEP devrait être une période minimale de 3 semaines, et idéalement de 6 à 8 semaines à la suite d'une chimiothérapie et de 8 à 12 semaines après une radiothérapie.** Bien que peu de données publiées permettent d'établir de façon précise l'intervalle requis, il se trouve dans la littérature des exemples de faux positifs causés par des processus inflammatoires à l'intérieur d'un intervalle de 4 semaines, mais aussi jusqu'à 3 à 4 mois [327-329]. Les experts du Québec consultés considèrent qu'un intervalle d'au moins 3 semaines, et de 6 semaines idéalement, devrait être alloué entre la fin du traitement et la TEP/TDM (rencontre de consensus). Ces délais apparaissent toutefois comme irréalistes dans certaines situations. Par exemple, lorsque la TEP/TDM est demandée avant la fin des traitements avec ABVD, un délai de 3 semaines ne pourrait être observé sans retarder le traitement suivant (administration aux jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours). Par ailleurs, dans une situation où une radiothérapie est envisagée après la chimiothérapie, un intervalle de 6 semaines entre la chimiothérapie et la TEP/TDM peut également entraîner un retard indu du traitement de radiothérapie. **Dans de telles situations, la TEP/TDM doit être réalisée dans un délai compatible avec l'administration optimale des traitements et les résultats interprétés en tenant compte du contexte.** Après la

chimiothérapie et avant la radiothérapie, il est suggéré de faire la TEP/TDM de 3 à 4 semaines après la chimiothérapie.

Critères de définition de la réponse post-traitement de l'IHP de 2007. Peu de temps après la parution des recommandations sur l'utilisation et l'interprétation de la TEP, d'autres travaux de l'IHP ont été publiés, ceux-ci visant à établir un nouveau système de définition de la réponse, qui tient compte de l'utilisation de la TEP pour les lymphomes en général [330]. Cet initiative avait aussi pour objectif d'harmoniser les critères de réponse utilisés dans les études cliniques. Ce système de définitions est présenté dans le tableau suivant. Il est à noter qu'avec la TEP la notion de réponse complète non confirmée n'est plus pertinente.

Définitions de la réponse au traitement pour le traitement des lymphomes selon l'IHP, telles que publiées en 2007 [330]

Réponse	Définition	Masses ganglionnaires	Rate, foie	Moelle osseuse
RC	Disparition de tous les signes de la maladie	a) Si TEP+ avant le Tx : masse de toute taille permise si TEP– b) Si captation variable du FDG ou TEP– avant le Tx : régression à une taille normale observée à la TDM	Non palpable, disparition des nodules	Infiltration résolue à la répétition de la biopsie; si indéterminé par la morphologie, IHC devrait être–
RP	Régression de la maladie mesurable et aucune lésion nouvelle	Diminution ≥ 50 % de la SPD des plus grosses masses dominantes (jusqu'à 6 masses); aucune augmentation de la taille des autres ganglions a) Si captation du FDG ou TEP + avant le Tx : ≥ 1 site préalable TEP+ b) Si captation FDG variable ou TEP– avant le Tx : régression observée à la TDM	Diminution ≥ 50 % de la SPD des nodules (nodule unique : plus grand diamètre transversal); aucune augmentation de la taille de la rate ou du foie	Non pertinent si biopsie + avant le Tx; le type cellulaire devrait être spécifié
MS	Critères de RC, RP ou PM ne sont pas observés	a) Si captation du FDG ou TEP+ avant le Tx : TEP+ aux sites préalables et aucun site nouveau observé à la TDM ou à la TEP b) Si captation du FDG variable ou TEP– : aucun changement de taille des lésions préalables observé à la TDM		
Récidive ou MP	Présence d'une nouvelle lésion ou augmentation ≥ 50 % de sites atteints par rapport au nadir	Apparition d'une nouvelle lésion > 1,5 cm dans tout axe, augmentation ≥ 50 % de la SPD de plus d'un ganglion ou augmentation ≥ 50 % du diamètre le plus long d'un ganglion préalablement identifié comme mesurant > 1 cm dans l'axe court Lésion TEP + si le lymphome avide pour le FDG ou TEP+ avant le Tx	Augmentation > 50 % de la SPD nadir de toute lésion préalable	Atteinte nouvelle ou récurrente

+ : résultat positif; – : résultat négatif; FDG : fluorodésoxyglucose; IHC : immunohistochimie; MP : maladie progressive; MS : maladie stable; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; SPD : somme des produits des diamètres; TDM : tomодensitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons; Tx : traitement.

Échelle visuelle de cinq points de Deauville pour l'évaluation du métabolisme à la TEP lors de l'évaluation de la réponse (2008)

L'échelle visuelle de cinq points a été entérinée en 2008 lors du premier rendez-vous de *l'International Workshop on PET in Lymphoma*, à Deauville [331]. Cet atelier est né du **besoin ressenti dans les milieux d'établir des critères standardisés simples et reproductibles communs pour l'interprétation des résultats de la TEP intermédiaire** pour les lymphomes de Hodgkin et diffus à grandes cellules B, au moment où plusieurs études sur le rôle de la TEP intermédiaire étaient amorcées. **Cette échelle est basée sur les signaux de captation relevés au niveau du médiastin et du foie.** Le tableau suivant présente les critères de cette échelle.

Échelle visuelle de cinq points de Deauville pour l'évaluation du métabolisme à la TEP, tel que publié en 2009

Score	Définition
1.	Aucune captation
2.	Captation ≤ médiastin
3.	Captation > médiastin, mais ≤ foie
4.	Captation modérément plus élevée que celle du foie, peu importe le site
5.	Captation plus élevée que celle du foie de façon marquée, peu importe le site, ou nouveaux sites de maladie

Au 4^e *International Workshop on PET in Lymphoma*, à Menton, il a été **proposé d'étendre l'utilisation de cette échelle pour l'évaluation de la réponse post-traitement** [70]. Trois catégories de réponse ont été proposées et sont décrites dans le tableau suivant.

Catégories pour l'interprétation des scores de Deauville lors de l'évaluation de la réponse intermédiaire ou post-traitement, tel que publié en 2014

Catégorie	Description	Interprétation
1	Scores de Deauville 1, 2, 3*	Réponse métabolique complète
2	Score de Deauville 4 avec une réduction de l'intensité par rapport à la mesure de base, sans nouvelle lésion	Réponse métabolique partielle en cours de traitement; Maladie résiduelle à la fin du traitement
3	Score de Deauville 5, sans réduction significative de la captation, ou présence d'une nouvelle lésion à l'intérêt; Score de Deauville 4 ou 5 avec augmentation de la captation par rapport à la mesure de base ou la présence d'une nouvelle lésion compatible avec la présence d'un lymphome	Aucune réponse métabolique ou Progression métabolique de la maladie

* Dans la publication, on mentionne qu'il a été suggéré qu'il pourrait être approprié de restreindre la catégorie réponse métabolique complète aux scores 1 et 2 dans certaines situations, par exemple lors d'une approche de traitement « de-escalated » dans les études cliniques, pour éviter le sous-traitement.
 Adapté de [70].

Afin de valider la reproductibilité intercentre pour la lecture des résultats de TEP/TDM à l'aide du score de Deauville, une lecture des résultats provenant de 50 patients atteints d'un lymphome de Hodgkin de stades II-IV a été faite

de façon indépendante dans quatre centres (2 experts par centre) avant et après 2 cycles d'ABVD [332]. La concordance entre les lectures a été évaluée en fonction de deux seuils de positivité, soit un score ≥ 4 ou ≥ 3 . Pour ces deux seuils, il y a eu concordance chez respectivement 44 et 41 patients (valeurs $\kappa = 0,85$ et $0,79$). Après discussion, il y a eu concordance chez 46 et 44 patients respectivement.

Dans une autre étude rétrospective de devis similaire réalisée à partir des résultats de TEP/TDM intermédiaires (après 2 cycles) de 260 patients de stade limité défavorable ou avancé traités avec ABVD, la concordance de l'interprétation (positif ou négatif) de 6 nucléistes a été mesurée [319]. Le seuil de positivité était le score de Deauville ≥ 4 . Il y a eu concordance des résultats chez au moins 4 des 6 nucléistes participants pour 256 patients (97 %), et entre les 6 nucléistes pour 212 patients (82 %). Les coefficients κ mesurés pour chaque paire de nucléistes ont varié entre 0,69 et 0,84, et la concordance globale mesurée par le coefficient α de Krippendorff a été de 0,76. Dans l'étude d'Oki et coll. sur la valeur pronostique de la TEP/TDM intermédiaire, des interprétations unanimes ont été obtenues pour 95 % des cas en utilisant le score de Deauville ≥ 4 comme seuil de positivité [320]. Les coefficients κ pour chaque paire de nucléistes ont varié de 0,78 à 0,91.

Au moment de la rencontre de consensus, le score de Deauville était utilisé par moins du cinquième des experts québécois consultés, malgré le fait que plusieurs cliniciens souhaiteraient l'utiliser pour apporter une certaine uniformisation des résultats, et éventuellement pour guider leur pratique lorsque les études sur lesquelles ils s'appuient utilisaient ce système de gradation du métabolisme. Aujourd'hui, des experts

rapportent que ce score fait partie des standards de pratique dans plusieurs hôpitaux du Québec (2016).

Recommandations sur l'utilisation de la TEP/TDM adoptées aux conférences de Menton et de Lugano (2011-2013)

Lors de conférences internationales tenues de 2011 à 2013, des experts ont participé à des ateliers qui avaient pour objectif d'établir de nouvelles lignes directrices sur l'imagerie et d'améliorer les critères de stadification et d'évaluation de la réponse pour les lymphomes de Hodgkin et non hodgkiniens [38]. **L'intention était plus particulièrement de proposer un modèle qui tiendrait compte des besoins pour l'évaluation de la réponse dans les études sur les traitements adaptés à la réponse.** Un groupe sur l'imagerie s'est d'abord réuni en 2011 à l'*International Conference on Malignant Lymphoma* (ICML), et des ateliers de suivi ont été tenus au 4^e *International Workshop on PET in Lymphoma* (IWPL), à Menton en 2012 [70], puis de nouveau à l'ICML de 2013 à Lugano. Le tableau qui suit présente les recommandations qui ont fait consensus lors de ces ateliers et qui ont été publiées par Barrington et coll. en 2014 [71].

Extrait des lignes directrices sur l'utilisation de la TEP/TDM pour l'évaluation de la réponse**Recommandations*****Interprétation de la TEP/TDM***

L'échelle de cinq points (Deauville) est recommandée pour rapporter les résultats de TEP/TDM; les résultats devraient être interprétés dans le contexte du pronostic anticipé, des résultats cliniques et d'autres marqueurs de la réponse; les scores 1 et 2 représentent une réponse métabolique complète; le score 3 représente aussi probablement une réponse métabolique complète chez les patients recevant un traitement standard.

Un score de 4 ou 5 avec une réduction de la captation relative à celle obtenue initialement représente vraisemblablement une réponse métabolique partielle, mais à la fin du traitement il représente une maladie métabolique résiduelle; une augmentation de la captation du FDG à un score de 5, un score de 5 sans réduction de la captation et de nouveaux foyers de captation du FDG compatibles avec la présence de lymphome représentent un échec au traitement et/ou une progression.

Rôle de la TEP intermédiaire

Si une imagerie de mi-traitement est réalisée, la TEP/TDM est supérieure à la TDM seule pour évaluer la réponse précoce; des études évaluent présentement le rôle de la TEP/TDM dans les thérapies adaptées au traitement; présentement, il n'est pas recommandé de changer le traitement uniquement sur la base de la TEP/TDM intermédiaire, à moins qu'il y ait des preuves claires d'une progression.

La standardisation des méthodes de la TEP est obligatoire pour l'utilisation d'approches quantitatives, et souhaitable pour la pratique clinique de routine.

Des données suggèrent que les mesures quantitatives (p. ex. dSUVmax) pourraient être utilisées pour améliorer l'analyse visuelle afin d'évaluer la réponse des lymphome diffus à grandes cellules B, mais une validation plus approfondie de cet aspect dans des études cliniques est requise.

Rôle de la TEP à la fin du traitement

La TEP/TDM est la méthode standard pour l'évaluation de la rémission des lymphomes agrades au FDG; en présence de tissu résiduel métaboliquement actif, lorsqu'un traitement de sauvetage est considéré, la biopsie est recommandée.

L'investigation sur le devenir des masses résiduelles négatives à la TEP devrait être documentée de façon prospective dans les études cliniques; la taille et la localisation des masses résiduelles devraient être consignées dans le rapport de TEP-TDM de fin de traitement, si cela est possible.

L'évaluation avec la TEP-TDM pourrait être utilisée pour guider la conduite avant la chimiothérapie à haute dose et la greffe autologue de cellules souches, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cet aspect.

dSUVmax : différence de valeurs de captation standardisées maximales; FDG : fluorodésoxyglucose; TDM : tomодensitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons.

Adapté de [71].

Indication d'une biopsie à la découverte d'un tissu métaboliquement actif à la TEP. Tel qu'indiqué dans la première recommandation sur le rôle de la TEP/TDM à la fin du traitement (tableau ci-dessus), en présence d'un tissu résiduel métaboliquement actif, une biopsie devrait être faite si un traitement de sauvetage avec une chimiothérapie à haute dose est envisagé. Au Québec, c'est presque la totalité des experts consultés qui font une biopsie avant d'entreprendre un tel traitement lorsqu'il y a un foyer hypermétabolique persistant ou nouveau à la TEP lors de l'évaluation de la réponse en fin de traitement (rencontre de consensus). Plus spécifiquement, environ les deux tiers d'entre eux demandent une biopsie s'ils prévoient prescrire un thérapie de sauvetage, alors que l'autre tiers considère qu'une biopsie devrait toujours être faite en présence d'une captation positive, sans égard à la conduite qui sera adoptée par la suite. Pour les lymphomes de Hodgkin, les taux de faux positifs allant jusqu'à 22 % obtenus dans les études ayant évalué la performance de la TEP pour l'évaluation de la réponse en fin de traitement soulignent l'importance de faire une biopsie lorsqu'une captation positive est obtenue [309].

Critères de définition de la réponse de Lugano (2012)

À la conférence de l'ICML à Lugano en 2011, un groupe d'experts a été mandaté pour établir de nouveaux critères pour l'évaluation de la réponse à la TEP/TDM et à la TDM seule, dans le but de moderniser ceux de l'IHP de 2007 [330]. Ces nouveaux critères ont été entérinés en 2012 et publiés par Cheson et coll. en 2014 [137]. Le tableau qui suit présente les critères proposés. Les deux principaux ajouts à ces dernières définitions

sont l'adoption de l'échelle de cinq points de Deauville standardisant l'intensité de la captation à la TEP (voir section [Échelle visuelle de cinq points de Deauville pour l'évaluation du métabolisme à la TEP](#)) et l'interprétation de la réponse intermédiaire, en plus de celle évaluée à la fin du traitement.

Critères d'évaluation de la réponse au traitement pour les lymphomes selon le consensus de Lugano [333]

Réponse et site	Réponse à la TEP/TDM	Réponse à la TDM
Complète	Réponse métabolique complète	Réponse radiologique complète (selon tous les critères suivants)
Ganglions et sites extraganglionnaires	Score de 1, 2 ou 3¹ sur l'échelle de cinq points² (Deauville), avec ou sans masse résiduelle Il est reconnu que, dans l'anneau de Waldeyer, dans les sites extraganglionnaires qui ont une captation physiologique élevée ou en présence d'une activation localisée à la rate ou à la moelle osseuse (p. ex. avec la CT ou avec la prise de MCSF), la captation peut être plus élevée que celle dans le médiastin normal et/ou le foie. Dans une telle situation, la réponse métabolique complète peut être inférée si la captation aux sites atteints initialement n'est pas plus élevée que dans le tissu normal avoisinant, même si ce tissu a une captation physiologique élevée³.	Ganglions ou masses ganglionnaire cibles doivent avoir régressé à une taille $\leq 1,5$ cm dans leur LDi Aucun site de maladie extraganglionnaire
Lésion non mesurée⁴	s.o.	Absente
Hypertrophie d'un organe	s.o.	Régression à la taille normale
Nouvelles lésions	Aucune	Aucune
Moelle osseuse	Aucune signe d'envahissement	Normale selon la morphologie; si indéterminée, envahissement négatif par IHC

Critères d'évaluation de la réponse au traitement pour les lymphomes selon le consensus de Lugano [333] (suite)

Réponse et site	Réponse à la TEP/TDM	Réponse à la TDM
Partielle	Réponse métabolique partielle	Réponse radiologique partielle (selon tous les critères suivants)
• Ganglions et sites extraganglionnaires	Score de 4 ou 5 sur l'échelle de cinq points ² (Deauville) avec une captation réduite par rapport à la mesure initiale et masse résiduelle de toute taille À l'interim, un tel résultat suggère une réponse de la maladie À la fin du Tx, un tel résultat suggère une maladie résiduelle	Réduction de la SPD _i < 50 % jusqu'à 6 sites ganglionnaires ou extraganglionnaires cibles dominants mesurables ⁵ Si une lésion est trop petite pour être mesurée à la TDM, sa mesure par défaut est de 5 x 5 mm Si la lésion n'est plus visible, sa mesure est de 0 x 0 mm Si la taille de la lésion est > 5 x 5 mm, mais plus petite que la normale, utiliser la mesure telle quelle pour le calcul
• Lésion non mesurée ⁴	s.o.	Absente/normale ou en régression, mais pas augmentée
• Hypertrophie d'un organe	s.o.	Régression > 50 % de la longueur excédentaire de la rate par rapport à sa longueur normale
• Nouvelles lésions	Aucune	Aucune
• Moelle osseuse	Captation résiduelle plus élevée que la captation de la moelle normale, mais réduite par rapport à la mesure initiale (permis si captation diffuse compatible avec changements réactifs occasionnés par la CT). Si des captations focales persistent dans la moelle dans un contexte de réponse ganglionnaire, une évaluation supplémentaire par IRM, par biopsie ou par une répétition de la tomographie à un temps ultérieur devrait être considérée.	s.o.

Critères d'évaluation de la réponse au traitement pour les lymphomes selon le consensus de Lugano [333] (suite)

Réponse et site	Réponse à la TEP/TDM	Réponse à la TDM
Aucune réponse ou maladie stable	Aucune réponse métabolique	Maladie stable
• Ganglions/masses ganglionnaires et lésions extraganglionnaires cibles	Score de 4 ou 5 sur l'échelle de cinq points ² (Deauville) sans changement significatif dans la captation du FDG par rapport à la mesure initiale, en cours de traitement ou à la fin du Tx	Diminution < 50 % de la SPD _i jusqu'à 6 sites ganglionnaires ou extraganglionnaires dominants mesurables ⁵ ; aucun critère de progression n'est observé
• Lésions non mesurées ⁴	s.o.	Aucune augmentation compatible avec la progression
• Hypertrophie d'un organe	s.o.	Aucune augmentation compatible avec la progression
• Nouvelles lésions	Aucune	Aucune
• Moelle osseuse	Aucun changement par rapport à la mesure initiale	s.o.
Progression de la maladie	Progression métabolique de la maladie	La progression de la maladie requiert au moins l'un des critères suivant :
• Ganglions cibles individuels/masses ganglionnaires	Score de 4 ou 5 sur l'échelle de cinq points ² (Deauville) avec augmentation de l'intensité de la captation par rapport à la mesure initiale et/ou	Un ganglion/lésion individuelle doit être anormale selon ce qui suit : LD _i > 1,5 cm et Augmentation ≥ 50 % par rapport à la valeur nadir du PLP et Augmentation du LD _i ou du CD _i par rapport aux valeurs nadir
• Lésions extraganglionnaires	Nouvelle captation focale de FDG compatible avec la présence de lymphome à l'interim ou à la fin du Tx	0,5 cm pour une lésion ≤ 2 cm 1,0 cm pour une lésion > 2 cm Si une splénomégalie était présente, la longueur de la rate doit être augmentée de > 50 % de la longueur excédentaire par rapport à la normale mesurée précédemment (p. ex. une rate de 15 cm doit augmenter à > 16 cm). En l'absence de splénomégalie antérieurement, la rate doit être augmentée d'au moins 2 cm par rapport à la mesure initiale. Splénomégalie nouvelle ou récurrente
• Lésions non mesurées ⁴	Aucune	Nouvelle lésion ou progression claire d'une lésion non mesurée pré-existante

Critères d'évaluation de la réponse au traitement pour les lymphomes selon le consensus de Lugano [333] (suite)

Réponse et site	Réponse à la TEP/TDM	Réponse à la TDM
• Nouvelles lésions	Nouvelle captation focale de FDG compatible avec la présence de lymphome plutôt que d'une autre étiologie (p. ex. infection, inflammation). Si l'étiologie de la nouvelle lésion est incertaine, une biopsie ou une répétition ultérieure de la tomographie peut être considérée.	Nouvelle croissance d'une lésion antérieurement résolue Nouveau ganglion > 1,5 cm dans tout axe Nouveau site extraganglionnaire > 1,0 cm dans tout axe; si < 1,0 cm dans un axe, sa présence soit être sans équivoque et attribuable au lymphome Maladie mesurable de toute taille attribuable au lymphome
• Moelle osseuse	Captation focale de FDG nouvelle ou récurrente	Envahissement nouveau ou récurrent

CDi : le plus court diamètre perpendiculaire au plus long diamètre de la lésion; CT : chimiothérapie; FDG : fluorodésoxyglucose; IHC : immunohistochimie; LDi : le plus long diamètre transversal de la lésion; MCSF : facteur de stimulation de colonies myéloïdes (*myeloid colony-stimulating factor*); PLP : produit croisé du plus long diamètre transversal et du diamètre perpendiculaire; s.o. : sans objet; SPDi : somme des produits des diamètres perpendiculaires pour des lésions multiples; TDM : tomodensitométrie; Tx : traitement.

- Chez plusieurs patients, un score de 3 indique un bon pronostic avec un traitement standard, particulièrement au moment d'une tomographie intermédiaire. Cependant, dans les études sur la TEP évaluant la désintensification du traitement, il peut être préférable de considérer un score de 3 comme une réponse inadéquate (pour éviter le sous-traitement).
- Scores de l'échelle de cinq points à la TEP (Deauville) : 1 : pas de captation au-dessus du bruit de fond; 2 : captation ≤ médiastin; 3 : captation > médiastin, mais ≤ foie; 4 : captation modérément > foie; 5 : captation nettement plus élevée que celle du foie et/ou nouvelle lésion; X : nouveau site de captation peu susceptible d'être lié au lymphome.
- Dans l'anneau de Waldayer ou dans les sites extraganglionnaires (p. ex. tractus gastro-intestinal, foie, moelle osseuse), la captation du FDG peut-être plus grande que celle du médiastin dans le cas d'une réponse métabolique complète, mais elle ne devrait pas être plus élevée que la captation physiologique normale des tissus voisins (p. ex. activation de la moelle osseuse causée par la chimiothérapie ou l'utilisation du MCSF).
- Lésions non mesurées : toute lésion non sélectionnée pour en faire la mesure, qui n'était pas dominante ou qui n'était pas vraiment évaluable devrait être considérée comme non mesurable. Ces sites incluent tout ganglion, masse ganglionnaire et site extraganglionnaire non sélectionné comme dominant ou mesurable, ou qui ne répond pas aux critères de mesurabilité, mais qui est toutefois considéré comme anormal et véritablement évaluable, c'est-à-dire tout site de maladie suspectée qui serait difficile à suivre quantitativement, y compris l'épanchement pleural, l'ascite, les lésions osseuses, les lésions leptoménigées, les masses abdominales et autres lésions qui ne peuvent pas être confirmées et suivies par imagerie.
- Lésions dominantes mesurables : jusqu'à 6 ganglions, masses ganglionnaires et/ou masses extraganglionnaires, parmi les plus gros, sont sélectionnés afin qu'une mesure claire de deux diamètres puisse être prise. Les ganglions sélectionnés devraient préférablement être localisés à des régions différentes du corps et ils devraient inclure, le cas échéant, des lésions des régions médiastinale et rétropéritonéale. Les lésions extraganglionnaires incluent celles localisées aux organes solides (p. ex. foie, rate, rein, poumons), les atteintes gastro-intestinales, les lésions cutanées ou les lésions notées à la palpation.

Adapté de [38].

Les liens suivants mènent directement aux sous-sections abordant les sujets traités :

[Examens, tests et interventions pour le suivi des patients en rémission d'un LH](#)

[Suivi clinique](#)

[Suivi radiologique](#)

[Utilisation de la TEP pour le suivi des patients en rémission complète d'un LH](#)

[Risque de complications tardives chez les survivants à un LH](#)

EXAMENS, TESTS ET INTERVENTIONS POUR LE SUIVI DES PATIENTS EN RÉMISSION D'UN LH

Les survivants au LH sont à risque de développer des complications liées à la thérapie, qui peuvent se présenter de nombreuses années plus tard. Ces complications sont à l'origine d'une mortalité plus élevée chez ces patients. En effet, alors que la mortalité par LH atteint un plateau au cours des 10 à 15 premières années après la thérapie, la mortalité attribuable à d'autres causes continue d'augmenter avec le temps [108].

Le suivi des patients en rémission d'un LH a pour principaux objectifs de veiller au maintien ou à l'amélioration de la qualité de vie, de déceler une éventuelle récidive de la maladie et de prévenir et déceler précocement les complications à long terme éventuelles. Après les traitements, la qualité de vie des patients peut être réduite par rapport à celle qu'ils avaient auparavant, car ceux-ci font souvent face à de multiples difficultés

de nature physique et psychologique [334]. Une discussion de ces aspects au moment des visites de suivi permettra au clinicien de diriger le patient vers les ressources les plus appropriées. Le plan de surveillance d'une éventuelle rechute comporte l'anamnèse et l'examen physique, les analyses biologiques et les tests d'imagerie au besoin. Enfin, certaines stratégies préventives et de surveillance peuvent être adoptées afin de réduire le risque de complications ou de déceler celles-ci à un stade précoce. Les complications les plus fréquentes à la suite des traitements sont l'hypothyroïdie, les cancers secondaires et les maladies cardiovasculaires [39, 41].

Peu de données probantes sont disponibles sur la plupart des aspects relatifs au suivi des patients en rémission. Par conséquent, les protocoles de suivi sont basés en grande partie sur l'avis d'experts. Le tableau qui suit recense les recommandations de divers organismes relativement au suivi.

Recommandations de divers organismes pour le suivi des patients en rémission d'un LH

Examen, test ou intervention	Recommandation/indication	Fréquence	Source (organisme)
Généralités			
Sommaire des traitements	Fournir un sommaire des traitements au pt : détails sur la RT, organes à risque et dose cumulative d'anthracycline reçue	s.o.	NCCN [41]
Counseling concernant divers sujets	Reproduction, habitudes de santé, difficultés psychosociales, santé cardiovasculaire, autoexamen des seins, risque de cancers cutanés, discussion sur la fin des Tx	s.o.	NCCN [41]
Responsabilité du suivi	Après une période initiale de suivis rapprochés par l'équipe spécialisée, le suivi peut être réalisé par le médecin généraliste de façon coordonnée en alternance avec l'équipe référente de traitement. En cas de suspicion de récurrence, le patient doit être redirigé vers l'équipe référente de traitement.	s.o.	HAS [39]
	Le suivi doit être fait par un oncologue pendant les 5 premières années, et annuellement par la suite	s.o.	NCCN [41]
Personnalisation du suivi	Personnaliser la fréquence et les types de tests selon, notamment, l'âge, le stade au diagnostic, les habitudes sociales, les modalités de Tx et les comorbidités	s.o.	HAS, NCCN [39, 41]

Recommandations de divers organismes pour le suivi des patients en rémission d'un LH (suite)

Examen, test ou intervention	Recommandation/indication	Fréquence	Source (organisme)
<i>Suivi de la persistance de la rémission</i>			
Anamnèse, examen physique et analyses de laboratoire (FSC, VS et analyses biochimiques sanguines pertinentes)	Pour tous les patients	- 0 à 6 mois : aux 3 mois - 6 mois à 4 ans : aux 6 mois - Annuellement par la suite	ESMO [40]
	Pour tous les patients	- 0 à 2 ans : aux 3 mois - 2 à 5 ans : aux 6 mois - 5 à 10 ans : annuellement - Aux 2 ans par la suite	HAS [39]
	Pour tous les patients	- 0 à 1 an : aux 3 mois - 1 à 4 ans : aux 6 mois - Annuellement par la suite - La FSC est faite seulement jusqu'à 2 ans	LFI [42]
	Pour tous les patients	- 0 à 2 ans : aux 3 mois - 2 à 5 ans : aux 6 mois - Annuellement par la suite	Consensus de Lugano [38]
	Pour tous les patients. VS à évaluer si élevée au moment du diagnostic.	- 0 à 1-2 ans : aux 3 à 6 mois - 3 ^e année : aux 6 à 12 mois - Annuellement par la suite	NCCN [41]

Recommandations de divers organismes pour le suivi des patients en rémission d'un LH (suite)

Examen, test ou intervention	Recommandation/indication	Fréquence	Source (organisme)
<i>Suivi de la persistance de la rémission (suite)</i>			
Imagerie	Une TDM et tout autre test radiologique antérieurement anormaux sont répétés une fois pour confirmer la rémission. Les examens radiologiques de suivi ne sont pas indiqués par la suite, sauf en présence de symptômes cliniques.	Répéter une fois	ESMO [40]
	Des tests d'imagerie de suivi sont suggérés (modalité non précisée). La proposition de fréquence doit être adaptée au patient.	Suggéré : 6 mois, 12 mois, puis annuellement jusqu'à 5 ans	HAS [39]
	• Radiographie thoracique; • TDM pour établir la rémission initialement, par la suite, si nécessaire, pour surveiller les anomalies résiduelles si la radiographie thoracique ne suffit pas.	Radiographie thoracique : au moment du suivi clinique jusqu'à 2 ans, et si indiqué par la suite	LFI [42]
	• La TDM de routine n'est pas encouragée. TDM recommandée si cliniquement indiquée. • La TEP n'est pas recommandée pour le suivi.	s.o.	Consensus de Lugano [38]
	• Sites antérieurement pathologiques, thorax et abdomen. Il est acceptable de faire une TDM à 6, 12 et 24 mois après la complétion du Tx. TEP/TDM recommandée au suivi seulement si la dernière TEP était de score de Deauville 4 ou 5. TEP non recommandée de routine. • TDM à faible dose à considérer si risque accru de cancer du poumon (RT thoracique, CT avec agent alkylant ou antécédent de tabagisme). Optionnel après 5 ans si pt ne présente pas ces facteurs ou d'autres facteurs de risque.	Une fois dans les 12 premiers mois, puis si cliniquement indiqué par la suite	NCCN [41]

Recommandations de divers organismes pour le suivi des patients en rémission d'un LH (suite)

Examen, test ou intervention	Recommandation/indication	Fréquence	Source (organisme)
<i>Suivi des complications éventuelles à long terme</i>			
Évaluation de la fonction thyroïdienne	Si cou irradié	Après la RT, puis au moins à 1 an, 2 ans et 5 ans	ESMO [40]
	Si cou irradié	Au moins annuellement	HAS, NCCN [39, 41]
Cancer du sein (dépistage)	Examens à discuter : IRM, mammographie et échographie (si seins denses)	Annuellement; après 8 ans ou à partir de l'âge de 30 ans	HAS [39]
	Mammographie ou autre test approprié si irradiation thoracique reçue avant l'âge de 25 ans	De façon structurée	LFI [42]
	Mammographie et IRM si irradiation thoracique ou axillaire. Combinaison IRM et mammographie recommandée particulièrement chez les patientes irradiées à un âge se situant entre 10 et 30 ans.	Annuellement après 8-10 ans ou à 40 ans	NCCN [41]
	Autoexamen des seins	Mensuellement	
	Examen des seins par un professionnel	Annuellement	
Cancer du poumon (prévention)	Lutte active contre le tabagisme	s.o.	HAS [39]
Cancer du poumon (dépistage)	Considérer la TDM thoracique à faible dose pour les pts qui ont un risque augmenté de cancer du poumon (irradiation thoracique, CT contenant agent alkylant ou antécédent d'usage du tabac)	Après 5 ans	NCCN [41]
Cancer colorectal (dépistage)	Colonoscopie	À intervalles de 10 ans pour les patients de ≥ 50 ans. Patients à risque élevé : commencer à 40 ans.	NCCN [41]
	Dépistage encouragé chez les patients de 50 à 74 ans	n.d.	HAS [39]

Recommandations de divers organismes pour le suivi des patients en rémission d'un LH (suite)

Examen, test ou intervention	Recommandation/indication	Fréquence	Source (organisme)
<i>Suivi des complications éventuelles à long terme (suite)</i>			
Maladies cardiovasculaires (prévention et dépistage)	Lutte active contre le tabagisme. Les facteurs de risque doivent être détectés et pris en considération.	s.o.	HAS [39]
	Suivi cardiologique spécialisé après le Tx, notamment avant la reprise des activités sportives et avant ou au cours d'une grossesse	Rythme déterminé par le cardiologue	
	Prise en charge agressive des facteurs de risque cardiovasculaires	s.o.	NCCN [41]
	Examen de la pression artérielle	Annuellement	
	Test d'effort ou échocardiogramme et échographie des carotides (si cou irradié)	À intervalles de 10 ans	
	Profil lipidique	Biannuellement	

CT : chimiothérapie; ESMO : European Society for Medical Oncology; FSC : formule sanguine complète; HAS : Haute Autorité de Santé; LFI : Lymphoma Forum of Ireland; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; n.d. : non disponible; pt : patient; RT : radiothérapie; s.o. : sans objet; TEP : tomographie par émission de positrons; TDM : tomodensitométrie; Tx : traitement; VS : vitesse de sédimentation.

SUIVI CLINIQUE

Lors de la rencontre de suivi avec le patient, le clinicien doit rechercher les signes et symptômes d'une récurrence à l'aide de l'anamnèse, de l'examen physique (palpation des aires ganglionnaires) et des analyses biologiques (formule sanguine complète, vitesse de sédimentation ou tout autre test pertinent). La fréquence des visites de suivi en clinique recommandée par les organismes est relativement variable (tableau ci-dessus). **De façon générale, le suivi est fait aux 3 mois pendant la période initiale allant de 6 mois à 2 ans, aux 6 mois pour la période subséquente jusqu'à 5 ans, puis annuellement par la suite.**

SUIVI RADIOLOGIQUE

Après la mise en évidence d'une rémission complète post-traitement, un suivi radiologique de routine n'est généralement pas recommandé (tableau précédent sur les recommandations pour le suivi). Une répétition pour confirmer la rémission est suggérée par certains organismes, mais aucun autre test d'imagerie n'est généralement répété par la suite, sauf en présence de symptômes ou de signes cliniques laissant soupçonner une récurrence ou pour faire le suivi d'anomalies résiduelles. L'HAS propose un suivi radiologique plus agressif que celui des autres organismes, avec des TDM effectuées à 6 mois, 1 an et annuellement par la suite [39]. Les paragraphes qui suivent rapportent les résultats disponibles relativement à cette question controversée.

Quelques études rétrospectives ont déterminé quels sont les événements primaires qui laissent soupçonner une récurrence et qui requièrent une

investigation plus approfondie (tableau ci-dessous). Certaines d'entre elles ont aussi évalué l'effet de l'événement primaire sur la survie globale. La plupart des études retenues sont de faible niveau de données probantes et elles ne comptent que quelques dizaines de cas de récurrence. Deux études ont rapporté des résultats obtenus chez une clientèle pédiatrique [335, 336].

Événements primaires menant à l'investigation de la récurrence et résultats de survie globale en fonction de ces événements chez des patients ayant obtenu une rémission complète après une première ligne de traitement contre le LH

Étude ¹ n, pts récidivants (suivi médian)	Patients	Programme de suivi d'imagerie	Taux de récidive de la cohorte totale	Événement primaire menant à l'investigation de la récurrence ²				Nombre de tests d'imagerie par récurrence	Survie globale (imagerie vs clinique)
				Imagerie	Symptômes (patient)	Examen physique	Test de laboratoire		
El-Galaly et coll. 2014 [337] n (LH) = 43 (53 mois)	A) LH (n = 43) B) LDGCB (n = 173) C) LTP (n = 42) - Âge ≥ 15 ans - Tx de 2002 à 2011	- Surtout TDM - 1 ^{re} et 2 ^e années : aux 6 mois - Annuellement jusqu'à 5 ans (certains centres)	5,3 %	A : 37 %	A : 49 %	A : 14 %	A : 10 %	A : 255 ³	A : HR = 0,47 (IC 95 % : 0,13-1,73) A, B et C : HR⁴ = 0,62 (IC 95 % : 0,41-0,92)
Friedmann et coll. 2013 [335] n = 64 (7,4 ans)	- Âge ≤ 21 ans - Tx de 1990 à 2006	- Rx thoracique : à chaque visite - TDM et tomographie avec gallium ou FDG-TEP : à 1 et 2 ans	15,9 %	36 %	47 %	17 %	0 %	n.d.	À 5 ans 64,6 % vs 73,8 % p = 0,186
Bestawros et coll. 2013 [338] n = 258 (n.d.)	- Âge 15-65 ans - Tx de 1981 à 2011 (n.d.)	Rx thoracique et TDM, fréquence n.d.	14,6 %	22 %	71 %	4 %	2 %	n.d.	À 5 ans post-récurrence 86 % ⁴ vs 78,3 % ⁵ p = 0,4
Voss et coll. 2012 [336] n = 25 (7,4 ans)	- Âge ≤ 21 ans - Tx de 1997 à 2001	TDM à 6, 12, 24 et 30 mois	11,6 %	24 %	76 %			180 ⁶	n.d.
Goldschmidt et coll. 2011 [339] n(LH) = 42 (n.d.)	A) LH (n = 42) B) LNH agressifs (n = 83) - Âge > 18 ans - Tx de 1993 à 2008	- TDM, TEP ou TEP/TDM - 1 ^{ère} et 2 ^{ème} année : aux 6 mois - 1 supplémentaire à 3 ans	n.d.	A : 52 %	A : 48 %			n.d.	A et B HR ⁷ = 1,2 (IC 95 % : 0,69-2,08)

Événements primaires menant à l'investigation de la récurrence et résultats de survie globale en fonction de ces événements chez des patients ayant obtenu une rémission complète après une première ligne de traitement contre le LH (suite)

Étude ¹ n, pts récidivants (suivi médian)	Patients	Programme de suivi d'imagerie	Taux de récidive de la cohorte totale	Événement primaire menant à l'investigation de la récurrence ²				Nombre de tests d'imagerie par récurrence	Survie globale (imagerie vs clinique)
				Imagerie	Symptômes (patient)	Examen physique	Test de laboratoire		
Dryver et coll. 2003 [340] n = 22 (38 mois)	- Âge adulte - Tx de 1990 à 1999	- Rx thoracique : à chaque visite - TDM et tomographie avec Gallium, fréquence à la discretion du clinicien	21 %	27 %	64 %		9 %	44,4 ⁸	n.d.
Torrey et coll. 1997 [341] n = 157 (10,3 ans)	- Stade I ou II - Tx de 1969 à 1994 - Tx avec RT seule	- Rx thoracique et abdominale - 1 ^{re} année : aux 2 mois - 2 ^e année : aux 3 mois - 3 ^e année : aux 4 mois - 4 ^e et 5 ^e années : aux 6 mois - Annuellement par la suite	22 %	30 %	55 %	14 %	1 %	Rx thor. : 385 Rx abdo. : 1 000	À 10 ans post-récurrence 69 % vs 65 % p = n.s.

FDG : fluorodésoxyglucose; LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; LH : lymphome de Hodgkin; LNH : lymphome non hodgkinien; LTP : lymphome T périphérique; n.d. : non disponible; n.s. : non significatif; pts : patients; RT : radiothérapie; Rx : radiographie; TDM : tomodensitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons; Tx : traitement.

1. Les programmes de suivi clinique comprenaient au minimum un suivi aux 3 à 4 mois durant les 2 premières années et aux 6 mois jusqu'à 5 ans. Aucune information disponible sur le suivi clinique dans les articles de Bestawros et coll. et Voss et coll.

2. Le total des pourcentages dépasse parfois 100 %, car plus d'un événement primaire pouvait être observé au moment de la récurrence.

3. Après un suivi de 2 ans.

4. Taux de survie globale de tous les patients asymptomatiques (cas de détection par le médecin); les patients dont la récurrence a été détectée par imagerie comptent pour 76 % de ce sous-groupe.

5. Taux de survie globale de tous les patients symptomatiques (cas de détection par le patient).

6. Notre calcul : on rapporte qu'approximativement 1 080 TDM ont été effectuées pour la cohorte totale et que le nombre total de récurrences a été de 6.

7. Analyse multivariée.

8. Notre calcul : on rapporte que 977 examens radiologiques ont été effectués pour la cohorte totale et que le nombre de récurrence a été de 22.

Résultats en caractères gras : résultats statistiquement significatifs.

Indications en italique : souligne l'inclusion de cas de LNH dans la cohorte analysée.

Lorsque rapportés dans les études, les programmes de suivi clinique étaient semblables d'une étude à l'autre et, dans l'ensemble, ils correspondaient aux recommandations des organismes rapportées dans le [tableau sur les recommandations pour le suivi](#) présenté précédemment. Bestawros et coll. et Voss et coll. n'ont fourni aucun détail sur leur programme de suivi clinique. Par ailleurs, les programmes d'imagerie étaient très variables en ce qui a trait aux méthodes employées et à la fréquence des examens. La TDM était presque toujours incluse, et d'autres méthodes radiologiques étaient souvent ajoutées, soit la radiographie thoracique, la TEP ou la scintigraphie avec le Gallium-67.

Dans presque toutes les études, la plupart des cas de récurrence ont été soupçonnés d'abord avec le suivi clinique (63 % à 78 %, tableau ci-dessus). Le plus souvent, le patient rapportait des symptômes, et dans une moindre mesure, ce sont les analyses de laboratoire qui soulevaient la possibilité d'une récurrence. L'étude de Goldschmidt et coll. fait par contre figure d'exception, puisque c'est l'imagerie qui a été l'événement menant à l'investigation de la récurrence dans 52 % des cas [339]. Il est à noter que ce taux a toutefois varié significativement en fonction de la période de traitement; il a été de 31 % durant la période de 1993 à 2000, et de 69 % de 2001 à 2009 ($p < 0,05$) [339]. Les auteurs mentionnent que la TEP/TDM était disponible dans leur centre à partir de 2001.

L'événement menant à l'investigation de la récurrence, qu'il soit de nature radiologique ou clinique, n'a pas été significativement associé à la survie globale dans les quatre études qui en ont fait l'analyse spécifiquement chez des patients atteints d'un LH (tableau ci-dessus) [335, 338, 341, 342].

La seule étude qui a montré une réduction significative de la mortalité lorsque la récurrence était d'abord détectée par imagerie a été réalisée par El-Galaly chez des patients atteints d'un lymphome agressif, dont le sixième de la cohorte souffrait d'un LH. Toutefois, une analyse semblable de Goldschmidt et coll. ayant aussi inclus des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien agressif ne corrobore pas cet effet sur la survie. El-Galaly et coll. rapportent également que, parmi les patients chez qui le LH a récidivé, la proportion présentant une maladie avancée au moment de la récurrence était significativement plus faible lorsque l'événement de suspicion était radiologique que lorsqu'il était de nature clinique (38 % contre 70 %, $p < 0,05$). Néanmoins, cela ne s'est pas traduit par un effet significatif sur le taux de patients chez qui une greffe de cellules souches a été complétée (75 % contre 61 %, respectivement).

Dann et coll. ont récemment publié une étude rétrospective évaluant aussi l'utilité du suivi radiologique, mais avec un devis différent [343]. Des adultes traités dans trois centres entre 2001 et 2010 et ayant obtenu une rémission à la suite d'un traitement de première intention contre le LH ont été séparés en 2 groupes ($n = 368$). Dans le premier groupe, le suivi clinique périodique (aux 3-4 mois dans les 3 premières années et aux 6 mois jusqu'à 5 ans) était combiné à des tests d'imagerie de routine (aux 6 mois pendant les 2 premières années et une autre à 3 ans). Dans le deuxième groupe, seul un suivi clinique était effectué. Dans les deux groupes, des examens d'imagerie étaient prescrits en cas de suspicion de récurrence. L'utilisation ou non de l'imagerie de routine découlait de politiques institutionnelles, ce qui implique que les groupes étaient répartis en grande partie selon les centres.

Les taux de récurrence ont été de 9 % dans le groupe imagerie et de 13 % dans le groupe suivi clinique seul (valeur *p* non significative). La survie sans progression à 3 ans n'a pas été différente entre les groupes (imagerie : 93 % contre suivi clinique seul : 86 %, valeur *p* non disponible) ni la survie globale à 5 ans (92 % contre 86 %, valeur *p* non disponible).

En conclusion, l'ensemble des résultats suggèrent que, malgré l'utilisation d'un programme de suivi radiologique, le premier événement qui laisse soupçonner une récurrence est plus souvent de nature clinique que radiologique, et que la détection d'une récurrence d'abord par une méthode radiologique ne semble pas offrir un bénéfice de survie globale. Le suivi radiologique sans motif clinique apparaît donc injustifié d'un point de vue oncologique, en plus d'exposer le patient aux risques associés aux radiations. Environ la moitié des experts du Québec consultés ne font pas de suivi radiologique par TDM, alors qu'un quart d'entre eux le font systématiquement et qu'un autre quart le font occasionnellement, souvent en présence d'une masse *bulky* résiduelle (rencontre de consensus).

UTILISATION DE LA TEP POUR LE SUIVI DES PATIENTS EN RÉMISSION COMPLÈTE D'UN LH

La TEP permet de détecter le LH avec une bonne sensibilité. Toutefois, son utilisation au moment du suivi postrémission complète est associée à beaucoup de résultats faux positifs. En effet, dans 6 des 7 études rétrospectives répertoriées ayant évalué la TEP(TDM) pour la détection d'une récurrence après une rémission complète du LH, les valeurs prédictives

positives ont varié entre 23 % et 54 % [344-350]. L'étude de Petrusch et coll. est la seule à avoir démontré une valeur prédictive positive élevée, soit de 98 % [345]. Aucune raison évidente ne semble pouvoir expliquer ce résultat contradictoire. La valeur prédictive positive n'a pas été meilleure si la TEP(TDM) était spécifiquement prescrite en raison d'une suspicion clinique de récurrence (2 études, 37 % et 47 %) [344, 346]. Chez une cohorte pédiatrique de patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (59 %) ou non hodgkinien, Rhodes et coll. ont observé une valeur prédictive positive du même ordre de grandeur, soit de 53 % [351]. Dans les études ayant rapporté des données de valeur prédictive négative, celles-ci variaient en revanche entre 99 % et 100 % [346, 349, 351]. Toutes ces études ont utilisé la TEP/TDM dans leurs évaluations, à l'exception de Mocikova et coll. dans laquelle la TEP seule a été utilisée chez plus de 70 % des patients [344]. Lorsque l'information était disponible, la captation à la TEP était interprétée visuellement [344, 346, 348, 349, 351].

Une étude *randomisée* a évalué la performance diagnostique de la TEP/TDM en comparaison avec l'échographie combinée à la radiographie thoracique pour la détection d'une récurrence chez des patients qui avaient initialement reçu un diagnostic de LH de stade avancé et qui avaient obtenu une rémission complète (*n* = 300) [352]. La sensibilité de la TEP/TDM a été statistiquement équivalente à celle de l'échographie combinée à la radiographie (100 % contre 97,5 % respectivement, *p* = 0,0001) et la valeur prédictive négative a été similaire entre les groupes (100 % contre 99 %). Toutefois, la TEP/TDM a été moins spécifique que l'échographie/radiographie (86 % contre 96 %, *p* = 0,02), et sa valeur prédictive positive a été moindre également (73 % contre 91 %, *p* = 0,01).

RISQUE DE COMPLICATIONS TARDIVES CHEZ LES SURVIVANTS À UN LH

En dépit du taux de guérison élevé observé chez les patients atteints d'un LH, le risque de développer des cancers secondaires et des complications cardiovasculaires et pulmonaires tardives découlant du traitement demeure préoccupant, particulièrement lorsque l'on tient compte du fait qu'une grande proportion des patients traités sont jeunes [108]. Historiquement, chez les patients traités pour un LH de stade limité favorable, l'incidence des décès prématurés attribuables à ces complications tardives excède celle liée aux cas de progression et de rechute de la maladie [138]. Compte tenu du développement tardif de ces complications, parfois plusieurs décennies après la fin des traitements, les données actuellement disponibles proviennent de patients anciennement traités avec de grands champs de radiothérapie (EFRT) et à des doses plus élevées (40-45 Gy) que celles utilisées dans la pratique moderne. La radiothérapie contemporaine (IFRT et maintenant ISRT) permet de réduire le champ irradié et la dose reçue aux tissus sains. Les résultats de suivi à plus long terme d'études récentes ou en cours permettront de confirmer si l'évolution des pratiques en matière de radiothérapie se traduit par une diminution du risque de cancers secondaires chez les patients traités pour un LH. La littérature sur le sujet indique qu'une diminution de la dose et du volume d'irradiation réduit le risque de développer des cancers secondaires, principalement des leucémies et des cancers du sein, du poumon, du tractus gastro-intestinal et de la thyroïde [139, 140]. Une radiothérapie d'intensité réduite diminue également le risque de cardiotoxicité à long terme, notamment

les maladies coronariennes, les valvulopathies, les cardiomyopathies, les arythmies, les péricardites constrictives et possiblement les accidents vasculaires cérébraux. Enfin, les études montrent qu'une diminution du nombre de cycles de chimiothérapie ABVD réduit le risque de maladies cardiovasculaires et qu'elle pourrait avoir un effet favorable sur le risque de maladies pulmonaires, en particulier la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine [139, 140].

Plus de détails quant aux risques et aux interventions suggérées sont disponibles dans les sous-sections suivantes :

[Risque de cancers secondaires liés au traitement du LH](#)

[Dépistage des cancers secondaires](#)

[Risque de complications cardiovasculaires liées au traitement du LH](#)

[Anomalies cardiaques asymptomatiques liées au traitement du LH](#)

[Dépistage et prévention des maladies cardiovasculaires](#)

Risque de cancers secondaires liés au traitement du LH

Les cancers secondaires les plus fréquemment observés à la suite des thérapies utilisées pour traiter le LH depuis les années 1960-1970 sont le cancer du poumon, les lymphomes non hodgkiniens, les cancers de la peau, les leucémies, le cancer du sein et le cancer colorectal. Ce sont les cancers hématologiques qui semblent avoir le plus augmenté comparativement à ceux contractés dans la population générale (lymphome non hodgkinien et leucémie). La chimiothérapie combinée

à la radiothérapie est associée à un risque d'incidence standardisé⁴⁴ de cancers secondaires plus élevé que celui lié à la chimiothérapie seule, et elle causerait significativement plus de cancers du sein. Selon des données limitées, l'ABVD utilisé seul ne semble pas augmenter significativement le risque de cancers secondaires par rapport à celui de la population générale.

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Risque général de cancers secondaires](#)

[Risque spécifique de cancer du sein](#)

[Risque spécifique de cancer du poumon](#)

Risque général de cancers secondaires

Les données sur le risque de cancers secondaires à la suite d'un traitement contre le LH sont très variables selon les études. Afin d'en tracer un portrait global, nous avons choisi de décrire la méta-analyse de Franklin et coll. et la grande étude descriptive anglaise de Swerdlow et coll. [353, 354].

Méta-analyse de Franklin et coll. Une méta-analyse d'études *randomisées* a été réalisée à partir de données individuelles de patients afin d'identifier les cancers secondaires les plus fréquents et de comparer le risque de cancers secondaires associé aux différentes modalités de traitement (chimiothérapie vs radiothérapie vs traitement combiné de chimiothérapie et de radiothérapie) [353]. Dans les études incluses, les patients ont été recrutés entre les années 1962 et 2000.

⁴⁴ Risque d'incidence par rapport à la population générale.

Un total de 705 cas de cancers secondaires ont été observés chez 9 312 patients (7,6 %), soit 494 cas de tumeur solide (5,3 %), 103 de lymphome non hodgkinien (1,1 %), 92 de leucémie aiguë (0,99 %) et 16 non spécifiés (37 études). Les sites des cancers secondaires solides les plus fréquents ont été le poumon (n = 97; 1,04 %), la peau (n = 87; 0,93 %), le sein (n = 65; 0,7 %), les intestins (petit intestin, côlon et rectum; n = 33) et l'estomac (n = 20). Le risque de cancers secondaires associé au traitement combiné n'a pas été significativement supérieur à celui de la chimiothérapie seule, mais la valeur p était toutefois à la limite du seuil de signification (OR = 1,38 [IC 95 % : 1,00-1,89], p = 0,05; 16 études, n = 2 861 patients). Tous cancers confondus, l'utilisation d'un champ d'irradiation EFRT n'a pas été associée à un risque plus élevé de cancers secondaires par rapport à un champ IFRT (OR = 1,17 [IC 95 % : 0,88-1,57], p = 0,28; 10 études, n = 3 221). Plus spécifiquement toutefois, le risque de cancer du sein a été significativement plus élevé si un champ EFRT était utilisé (OR = 3,25, p = 0,04).

Étude de Swerdlow et coll. Une cohorte rétrospective comprenant tous les patients ayant été traités avec une chimiothérapie contre le LH dans les études du groupe British National Lymphoma Investigation a été formée (n = 5 798; période d'inclusion : 1970 à 1999) [354]. Les protocoles de chimiothérapie étaient divers⁴⁵. En plus d'une chimiothérapie, une radiothérapie a aussi été administrée à 3 432 patients (93 % supradiaphragmatique, champ en mantelet chez 54 %). Le nombre moyen de cycles de chimiothérapie a été de 7,8 chez les patients traités avec une chimiothérapie seule et de 8,5 chez ceux traités avec une thérapie combinée. Le tableau suivant présente le risque d'incidence des cancers secondaires les plus fréquemment observés.

⁴⁵ Protocoles de chimiothérapie utilisés : LOPP, ChIVPP, MOPP, EVAP, MVPP, PABLOE et ABVD.

Risque de développer un cancer secondaire lié au traitement du LH – cancers les plus fréquents

Site de cancer	CT seule			CT + RT		
	N ^{bre} de pts	RIS ¹ (IC 95 %)	ERA ² (par 10 000 personnes-années)	N ^{bre} de pts	RIS ¹ (IC 95 %)	ERA ² (par 10 000 personnes-années)
Poumon	40	2,9 (2-3,9), p < 0,001	10,7	60	5,1 (3,8-6,5), p < 0,001	14
Lymphome non hodgkinien	31	11,5 (7,8-16,3), p < 0,001	11,6	51	17,1 (12,7-22,5), p < 0,001	13,9
Leucémie	33	18,4 (12,7-25,9), p < 0,001	12,8	42	22,7 (16,3-30,7), p < 0,001	11,7
Leucémie, excluant LLC	33	26,7 (18,4-37,5), p < 0,001	13	42	30,6 (22,1-41,4), p < 0,001	11,8
Colon, rectum	10	1,1 (0,5-1,9), p = n.s.	0,2	17	2 (1,2-3,2), p < 0,05	2,4
Peau non mélanome ³	6	0,5 (0,2-1,0), p = n.s.	-2,8	30	2,4 (1,6-3,4), p < 0,001	5,1
Sein ³	5	0,5 (0,2-1,2), p = n.s.	-1,8	30	2,4 (1,6-3,4), p < 0,001	5,1
Tous cancers, sauf LH et cancer de la peau non mélanome	157	2 (1,7-2,4), p < 0,001	32,9	302	3,9 (3,5-4,4), p < 0,001	65,3

CT : chimiothérapie; ERA : excès de risque absolu; IC 95 % : intervalle de confiance 95 %; LLC : leucémie lymphoïde chronique; N^{bre} : nombre; n.s. : statistiquement non significatif; pts : patients; RIS : ratio d'incidence standardisé; RT : radiothérapie.

1. Ratio d'incidence standardisé = nombre de cancers observés/nombre de cancers attendus (population générale).

2. Excès de risque absolu = [(nombre de cancers observés - nombre de cancers attendus)/nombre de personnes-années à risque] x 10 000.

3. Note dans l'article : le fait que les données soient les mêmes pour le cancer de la peau non mélanome et le cancer du sein, colonne chimiothérapie et radiothérapie, est une coïncidence et non une erreur. Résultats en caractères gras : résultats statistiquement significatifs.

Adapté de [354].

Les données du tableau ci-dessus indiquent que le risque d'incidence d'un cancer (tous cancers confondus) à la suite d'une chimiothérapie seule a été significativement augmenté de 2 fois par rapport à celui attendu pour la population générale. Cela représente environ 33 cas de cancer supplémentaires par 10 000 personnes-années. Le risque associé au traitement de chimiothérapie combiné à la radiothérapie a aussi été significativement augmenté, soit d'environ 4 fois par rapport à celui attendu dans la population générale. Cela représente environ 65 cas de cancer supplémentaires par 10 000 personnes-années qui ont été diagnostiqués à la suite d'un traitement combiné. **Globalement, le risque standardisé associé au traitement combiné est environ 2 fois plus grand que celui associé à la chimiothérapie seule.**

Le poumon a été le site de cancers le plus souvent diagnostiqués à la suite d'un traitement contre le LH. C'est toutefois l'incidence des cancers d'origine hématologique qui a le plus augmenté par rapport à la population générale (lymphome non hodgkinien et leucémie, tableau ci-dessus). Les risques d'incidence des cancers colorectal, de la peau non mélanome et du sein ont significativement augmenté seulement lorsque les patients étaient traités avec une thérapie combinée.

Swerdlow et coll. ont également évalué les risques associés à la chimiothérapie seule et au traitement combiné en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé [354]. Le tableau suivant présente les résultats pour l'ABVD et pour le MOPP à titre comparatif. Toute proportion gardée, il y a eu beaucoup moins de cas de cancer chez les patients traités avec l'ABVD que chez ceux traités avec le MOPP, et ce, pour tous les types de cancer évalués.

Chez les patients traités avec l'ABVD, 5 fois plus de cas de cancer ont été observés avec le traitement combiné qu'avec la chimiothérapie seule. Bien que le nombre de cas de cancer ait été trop petit avec l'ABVD pour obtenir une estimation précise du risque en fonction du type de cancer, les données suggèrent que le traitement avec l'ABVD seul n'augmente pas significativement le risque d'incidence de tous les types de cancer évalués, alors que l'ABVD combiné à la radiothérapie semble augmenter significativement le risque d'incidence de cancer, globalement, et le risque d'incidence de lymphomes non hodgkiniens en particulier.

Risque de cancer secondaire associé à la chimiothérapie seule et à la combinaison chimiothérapie et radiothérapie chez les patients traités avec l'ABVD ou avec le MOPP

Type de cancer	Chimiothérapie seule				Chimiothérapie + radiothérapie			
	ABVD (n = 273)		MOPP (n = 716)		ABVD (n = 278)		MOPP (n = 708)	
	N ^{bre} pts	RIS ¹ (IC 95 %)	N ^{bre} pts	RIS ¹ (IC 95 %)	N ^{bre} pts	RIS ¹ (IC 95 %)	N ^{bre} pts	RIS ¹ (IC 95 %)
Cancer du poumon	0	0 (0-12) ² , p = n.s.	14	3,1 (1,7-5,3), p < 0,001	1	4,7 (0,1-26), p = n.s.	17	5,5 (3,2-8,9), p < 0,001
Tous autres cancers solides	1	0,6 (0,01-3,5), p = n.s.	20	1,2 (0,8-1,9), p = n.s.	5	3,1 (1-7,2), p = n.s.	54	4 (3-5,2), p < 0,001
Lymphome non hodgkinien	1	11,9 (0,3-66,1), p = n.s.	8	11,1 (4,8-21,9), p < 0,001	2	22,3 (2,7-80,7), p < 0,01	8	12,7 (5,5-25,1), p < 0,001
Leucémie, excepté LLC	0	0 (0-100,9) ² , p = n.s.	11	31,4 (15,7-56,2), p < 0,001	1	23,5 (0,6-130,9), p = n.s.	14	45,6 (24,9-76,5), p < 0,001
Tous les cancers	2	1 (0,1-3,5), p = n.s.	53	2,4 (1,8-3,1), p < 0,001	10	5 (2,4-9,2), p < 0,001	93	5,2 (4,2-6,4), p < 0,001

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; MOPP : méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone; N^{bre} : nombre; n.s. : non statistiquement significatif; pts : patients; RIS : risque d'incidence standardisé.

1. Ratio d'incidence standardisé = nombre de cancers observés/nombre de cancers attendus.

2. Aucun cas pour ce type de cancer.

Résultats en caractères gras : résultats statistiquement significatifs.

Risque spécifique de cancer du sein

Comme mentionné précédemment, les données de Swerdlow et coll. indiquent que le risque qu'un cancer du sein se développe à la suite d'un traitement combiné de chimiothérapie et radiothérapie est significativement augmenté par rapport à celui de la population générale (RIS = 2,4 [1,6-3,4], p < 0,001; ERA = 5,1 cas par 10 000 patients-années) [354]. La radiothérapie semble être un facteur déterminant de cette augmentation, puisque la chimiothérapie seule n'a pas augmenté ce risque (0,5 [IC 95 % : 0,2-1,2]) [354]. **Le risque de cancer du sein après un**

traitement comprenant une radiothérapie peut varier en fonction de plusieurs facteurs, notamment l'âge au moment du diagnostic (ou de l'irradiation), l'intervalle après le traitement, la dose d'irradiation et le champ d'irradiation.

Alm El-Din et coll. ont fait une revue descriptive des données disponibles sur le risque de cancer du sein en fonction de l'âge au moment du diagnostic (7 études) et en fonction de l'intervalle après le traitement (6 études) [355]. Les données ont été très variables selon les études relevées, mais il en ressort tout de même que plus la patiente est âgée au moment du

diagnostic, plus son risque relatif de cancer du sein diminue (< 14 ans : RR entre 22,9 et 279,2; > 30 ans : RR entre 0,6 et 4,6). En ce qui a trait au risque en fonction de l'intervalle après la radiothérapie, les risques relatifs ont été augmentés à partir de l'intervalle de 5 à 10 ans après la radiothérapie (RR entre 1 à 9,7) et ils ont graduellement augmenté jusqu'à atteindre leurs valeurs maximales au-delà de 15 ans (RR entre 4,56 à 20,1) [138, 356-360].

Quant à la dose d'irradiation, Travis et coll. ont montré que, par rapport à la population générale, le risque relatif de développer un cancer du sein a été de 8,5 (IC 95 % : 5,4-13,2) lorsqu'une dose de 20 à 40 Gy était utilisée, et de 10,5 (IC 95 % : 6,8-16) lorsque la dose était ≥ 40 Gy [361]. Les auteurs n'ont toutefois pas observé une réduction significative du risque avec une dose de 20 à 40 Gy par rapport à une dose ≥ 40 Gy (RR = 0,82 [IC 95 % : 0,47-1,43]). Enfin, dans la plus grande étude ayant évalué l'effet du champ d'irradiation, De Bruin et coll. ont montré à l'aide de quatre analyses multivariées (différents facteurs considérés dans chaque analyse) que le champ en mantelet était associé à une augmentation du risque de cancer du sein par rapport à une irradiation médiastinale seule (HR entre 2,4 et 3; la valeur p était significative dans 3 des 4 analyses) [362].

En 2007, deux publications très similaires, et impliquant le même groupe d'auteurs, ont évalué le risque de développer un cancer du sein en fonction du protocole de radiothérapie médiastinale reçu [363, 364]. Trois planifications différentes ont été effectuées pour chaque patiente recrutée, soit 35 Gy avec champ en mantelet, 35 Gy avec IFRT et 20 Gy avec IFRT, et le risque de développer un cancer du sein a été calculé en fonction d'un modèle prédictif. Chez les femmes traitées à 20 ans ou à 30 ans, la réduction

de l'excès de risque relatif par rapport à la radiothérapie de 35 Gy en mantelet a été d'environ 63 % avec le 35 Gy en IFRT et de 77 % avec le 20 Gy en IFRT. Les taux absolus d'incidence cumulative modélisés après 20 ans de suivi chez les femmes qui avaient reçu le diagnostic à 20 ans ont été de 3,1 %, 1,5 % et 1,1 % respectivement selon le type de radiothérapie, et ceux chez les femmes qui avaient reçu le diagnostic à 30 ans de 5,8 %, 3,3 % et 2,7 %, respectivement [363].

Travis et coll. ont préparé des tableaux sur le risque cumulatif absolu de développer un cancer du sein en fonction de l'âge au moment du diagnostic, de l'intervalle après la radiothérapie et du type de traitement reçu chez des survivantes à un LH [361]. Le tableau suivant est une adaptation de l'un de ces tableaux et il présente le risque cumulatif absolu pour les patientes traitées avec une dose de radiothérapie de 20 à 40 Gy (dose médiastinale) et sans agent alkylant. Il est à noter que 81,8 % des femmes ont été traitées avec un champ en mantelet. À titre d'exemple, pour une femme chez qui le LH a été diagnostiqué à l'âge de 25 ans et qui a été traitée avec une radiothérapie, le risque de développer un cancer du sein à 55 ans est de 24,6 %. À première vue, ces fréquences cumulatives absolues peuvent sembler contradictoires par rapport aux valeurs de risque relatif présentées en revue par Alm El-Din et coll., qui sont plus élevées si la maladie a été diagnostiquée à un jeune âge (paragraphe précédent). Cela s'explique vraisemblablement par la plus faible incidence de cancer du sein attendue à un jeune âge qu'à un âge plus avancé, d'où les risques relatifs plus élevés.

Risque cumulatif absolu de cancer du sein chez des femmes survivantes à un LH qui ont reçu un traitement de radiothérapie de 20 à 40 Gy (dose médiastinale), sans agent alkylant

Âge au Dx	Risque cumulatif absolu de la patiente selon son âge au suivi							
	25 ans	30 ans	35 ans	40 ans	45 ans	50 ans	55 ans	60 ans
15 ans	0 %	---	1,4 %	---	8,5 %	---	---	---
20 ans	---	0,3 %	---	4 %	---	16 %	---	---
25 ans	---	---	1,1 %	---	9,1 %	---	24,6 %	---
30 ans	---	---	---	3 %	---	16,6 %	---	34,1 %

Dx : diagnostic; Tx : traitement.

Tiré de [361].

Risque spécifique au cancer du poumon

Pour le cancer du poumon spécifiquement, les données de la méta-analyse d'Ibrahim et coll. semblent corroborer celles de la méta-analyse de Franklin et coll. et de l'étude observationnelle de Swerdlow et coll. (21 études, $n = 74\,831$ patients) [365]. En effet, l'estimation du taux d'incidence du cancer du poumon a été de 1,06 %, celle de l'excès de risque absolu de 10,4 cas par 10 000 personnes-années et celle du risque d'incidence standardisé de 4,62 (IC 95 % : 3,18-5,03; $I^2 = 98$ %).

Dans deux études très similaires publiées en 2007 par le même groupe d'auteurs, le risque de développer un cancer du poumon à la suite d'une radiothérapie médiastinale contre le LH a été évalué en fonction du protocole reçu [363, 364]. Trois planifications différentes ont été effectuées pour chaque patient recruté, soit 35 Gy avec champ en mantelet, 35 Gy avec IFRT et 20 Gy avec IFRT, et le risque de développer un cancer du poumon a été calculé en fonction d'un modèle prédictif. Les estimations ont été

faites pour des patients non fumeurs. Les résultats obtenus après un suivi de 20 ans ont été différents entre les deux études. Chez les femmes, la réduction de l'excès de risque relatif par rapport à la radiothérapie de 35 Gy en mantelet a varié entre 21 % et 67 % avec le 35 Gy en IFRT et entre 57 % et 81 % avec le 20 Gy en IFRT. Chez les hommes, la réduction de l'excès de risque relatif par rapport à la radiothérapie de 35 Gy en mantelet a varié entre 21 % et 34 % avec le 35 Gy en IFRT et entre 55 % et 63 % avec le 20 Gy en IFRT. L'âge au moment du diagnostic (20 ou 30 ans) n'a pas eu d'effet sur les estimations de réduction du risque.

Dépistage des cancers secondaires

Certains organismes encouragent le dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal pour les survivants à un LH [39, 41]. Peu de données sont toutefois disponibles sur les bénéfices du dépistage des cancers secondaires chez ces patients. Les recommandations actuelles sont principalement

basées sur la reconnaissance du risque augmenté de cancer chez ces personnes.

Au Québec, un dépistage du cancer du sein est fait systématiquement chez les femmes qui ont été traitées avec une radiothérapie thoracique ou axillaire à partir d'un intervalle de 8 ans après le traitement ou de l'âge de 40 ans. La mammographie et l'IRM ont une sensibilité équivalente, sous les 70 %, alors que la combinaison des deux méthodes permet un gain substantiel de sensibilité (94 %). Pour cette raison, le dépistage avec l'une ou l'autre des méthodes ou avec les deux, mais en alternance, n'est pas une stratégie optimale. Seule l'utilisation des deux méthodes à la fois permet d'obtenir la sensibilité souhaitée.

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Cancer du sein](#)

[Cancer du poumon](#)

Cancer du sein

Dans une étude prospective réalisée à l'hôpital Princess Margaret, 115 survivantes à un LH ayant été traitées par radiothérapie supradiaphragmatique seule ou avec une thérapie combinée ont été recrutées pour participer à un programme de dépistage consistant en un autoexamen mensuel des seins, un examen clinique annuel et une mammographie annuelle [366]. Les femmes incluses devaient avoir reçu la radiothérapie avant l'âge de 30 ans et l'intervalle depuis le traitement devait être d'au moins 8 ans. Après un suivi de 855 personnes-années,

un cancer du sein a été diagnostiqué chez 12 femmes (10 %), et ce, après une période médiane de latence post-traitement de 16 ans. Vingt ans après le diagnostic du LH, le taux d'incidence cumulative a été de 10,9 % et le risque relatif de cette cohorte par rapport à la population générale, ajusté selon l'âge, a été de 18,5 (IC 95 % 9,5-32,2). Au total, 7 cas de cancer ont été détectés à l'examen physique et 5 cas par mammographie. Les 7 carcinomes canaux invasifs diagnostiqués mesuraient tous > 1,5 cm, 6 d'entre eux étaient de grade intermédiaire ou élevé et 6 présentaient des métastases ganglionnaires. Les auteurs ont conclu que, même avec un dépistage par mammographie commencé plus tôt, un plus nombre de cancers du sein ont d'abord été détectés cliniquement et qu'ils avaient des caractéristiques pathologiques défavorables.

En 2013, Ng et coll. ont publié une étude prospective visant à évaluer le dépistage du cancer du sein à l'aide à la fois d'une mammographie et d'une IRM annuelles, réalisées le même jour (89 %), chez des survivantes à un LH [367]. Toutes ces femmes avaient été traitées à l'âge de 35 ans ou moins par radiothérapie avec champ en mantelet et à une dose médiastinale médiane de 39,5 Gy (n = 134). L'intervalle depuis le traitement devait être d'au moins 8 ans. L'étude a été menée sur une période de 3 ans.

Parmi les 18 cas de biopsies positives (29 %), 7 ont été détectés par les deux méthodes, 5 par l'IRM seule et 6 par la mammographie seule. Les 5 tumeurs malignes détectées par IRM seule ont été trouvées chez des femmes dont les seins étaient denses, de façon hétérogène (n = 3) ou dispersée (n = 2), alors que les 6 tumeurs détectées par mammographie seule étaient associées à une suspicion de calcification. Huit tumeurs

avaient une histologie de carcinome canalaire invasif (44 %), 9 de carcinome canalaire *in situ* (50 %) et 1 était de type phyllode (6 %). La taille des 8 carcinomes canaux invasifs variait entre 1,1 et 12 mm et 6 d'entre eux avaient un grade histologique bas ou intermédiaire (75 %). Des métastases ganglionnaires ont été observées chez une seule patiente (1 ganglion +/10). Alors que la sensibilité de la mammographie seule et celle de l'IRM seule ont été similaires (68 % contre 67 %, $p = 1,0$), l'utilisation des deux méthodes a permis d'obtenir un gain substantiel de sensibilité avec une valeur de 94 %. Des résultats similaires ont été obtenus avec les trois approches en ce qui a trait à la spécificité (mammographie : 93 %, IRM : 94 % et les deux méthodes : 90 %), la valeur prédictive positive (38 %, 40 % et 36 %) et la valeur prédictive négative (98 %, 98 % et 99,6 %). **Globalement, ces données et celles de l'étude de l'hôpital Princess Margaret suggèrent que le gain en sensibilité obtenu avec à la fois la mammographie et l'IRM pourrait permettre de diagnostiquer les cancers du sein à un stade plus précoce comparativement à l'utilisation de la mammographie seule.** L'impact comparatif de cette stratégie sur la survie reste toutefois à déterminer.

Au Québec, pour des raisons d'accessibilité, une proportion importante des experts consultés font un dépistage en alternant la mammographie et l'IRM plutôt que d'employer les deux méthodes chaque année (rencontre de consensus). Bien qu'au regard des données probantes cette approche ne soit pas optimale, la stratégie d'alternance est tout de même préférable à l'emploi d'une seule méthode, puisqu'elle permet de tirer profit des avantages de chacune des méthodes une fois aux deux ans.

Cancer du poumon

Certains arguments pourraient *a priori* appuyer le recours au dépistage du cancer du poumon chez les survivants à un LH. D'abord, chez ces personnes, comme dans la population générale, une grande proportion des cas de cancer du poumon sont diagnostiqués à un stade avancé (stade III ou IV : 67 %; dissémination régionale ou à distance : 80 %) [368, 369]. De plus, les patients ayant reçu une radiothérapie thoracique contre le LH pourraient ne pas pouvoir bénéficier d'un traitement optimal de radiothérapie contre un cancer du poumon non résécable en raison d'une trop grande toxicité anticipée [370]. Par ailleurs, puisque la radiothérapie thoracique peut causer une fibrose pulmonaire ou un épaississement pleural, il est possible que la performance diagnostique de la TDM soit moins bonne chez les personnes ayant reçu une radiothérapie thoracique antérieurement [370].

Aucune étude *randomisée* n'a évalué le bénéfice du dépistage du cancer du poumon chez les survivants à un LH, et aucun guide parmi ceux consultés ne recommande systématiquement un tel dépistage, à l'exception de celui du NCCN qui indique qu'une TDM thoracique à faible dose devrait être considérée 5 ans après le traitement pour les patients présentant un risque augmenté de cancer du poumon (traitement par radiothérapie thoracique ou avec un agent alkylant, ou antécédent d'usage du tabac) [39-42]. Une analyse coût-efficacité a toutefois été réalisée par Wattson et coll.; elle indique quelques éléments d'efficacité associés au dépistage [370]. Cette analyse avait pour objectif d'évaluer le bien-fondé d'offrir un dépistage annuel du cancer du poumon à l'aide d'une TDM à faible dose chez les survivants à un LH. Un modèle décisionnel de Markov a été

construit selon la perspective d'un système de santé. Dans le modèle, tout bénéfice de survie associé au dépistage était considéré comme attribuable uniquement à un changement de stade à la baisse au moment diagnostic. **Globalement, si le dépistage était commencé au moment optimal⁴⁶, le gain d'espérance de vie lié au dépistage variait entre 5 semaines et presque 4 mois chez les fumeurs (0,1 à 0,32 an) et entre 4 et 29 jours chez les non-fumeurs (0,01 à 0,08 an).** En fonction d'un seuil de volonté de payer établi à un coût incrémental de 50 000 \$/QALY, le dépistage a été coût-efficace chez tous les fumeurs sauf pour ceux qui avaient reçu le diagnostic à 25 ans et avaient été traités avec une IFRT. Le dépistage n'a toutefois pas été coût-efficace chez les non-fumeurs.

Risque de complications cardiovasculaires liées au traitement du LH

Les agents de chimiothérapie, particulièrement les anthracyclines, et la radiothérapie thoracique peuvent causer des complications à long terme, notamment des maladies coronariennes, valvulaires, péricardiques, de l'arythmie et des cardiomyopathies [108]. Afin de décrire les risques liés aux maladies cardiovasculaires, nous avons choisi de présenter les résultats de deux grandes études rétrospectives en raison de la grande taille de leur échantillon, de leur suivi sur une plus longue période

et de la pertinence des paramètres rapportés [371, 372]. van Nimwegen et coll. ont évalué le risque de développer une maladie cardiovasculaire, et Swerdlow et coll. ont estimé le risque de décès par infarctus du myocarde. Une autre étude, qui a évalué spécifiquement le risque de maladie coronarienne en fonction de la dose de radiothérapie, est aussi présentée.

Risque de développer une maladie cardiovasculaire. En 2015, van Nimwegen et coll. ont publié une étude rétrospective qui a évalué le risque de développer une maladie cardiovasculaire à la suite d'un traitement contre le LH chez 2 524 patients de moins de 51 ans ayant survécu pendant au moins 5 ans après le diagnostic [371]. Durant l'intervalle de 1965 à 1995, ces patients ont reçu des traitements variés, soit une radiothérapie seule (typiquement de 40 Gy; 29,6 %), un traitement combiné de chimiothérapie et de radiothérapie (typiquement de 30 à 36 Gy; 63,8 %) ou une chimiothérapie seule (6,7 %). Une proportion de 81,3 % des patients ont reçu une radiothérapie médiastinale, 30,6 % une chimiothérapie comprenant une anthracycline et 24 % ont reçu ces deux traitements. Après un suivi médian de 20,3 ans, 1 713 événements cardiovasculaires chez 797 patients (31,6 %) ont été enregistrés. Le tableau suivant présente une sélection des résultats de cette étude.

⁴⁶ Moment où le commencement du dépistage offre une QALY maximale, comme déterminé par le modèle, et variable selon différentes situations. Si le LH a été diagnostiqué à 25 ans, le moment optimal pour commencer le dépistage est de 12 à 15 ans après la maladie chez les fumeurs et de 40 à 41 ans chez les non-fumeurs. Si le LH a été diagnostiqué à 35 ans, le moment optimal est de 6 à 9 ans après la maladie chez les fumeurs et 12 à 17 ans chez les non-fumeurs.

Principaux résultats de l'étude de van Nimwegen et coll. relatifs aux événements cardiovasculaires observés à la suite d'une thérapie contre le LH

Population : n = 2 524 Nombre total d'événements : n = 1 713	Maladies coronariennes		Insuffisance cardiaque		Maladies valvulaires
	Infarctus du myocarde aigu	Angine de poitrine	Cardiomyopathie	Insuffisance cardiaque congestive	
Nombre total d'événements	305	314	75	223	796
Nombre d'événements se présentant en premier ¹	201	200	38	102	374
Intervalle médian entre le Tx et le 1 ^{er} événement	18 ans		19 ans		24 ans
Nombre de patients présentant l'événement (% pop. totale)	255 (10 %)	314 (12 %)	75 (3,0 %)	223 (8,8 %)	511 (20 %)
Nombre d'événements de grade ≥ 3	275	s.o.	36	104	243
Nombre de décès (% pop. totale)	47 (1,9 %)	s.o.	5 (0,20 %)	32 (1,3 %)	8 (0,32 %)
Ratio d'incidence standardisé ² (vs pop. générale)	3,2 (IC 95 % : 3,0-3,5)		6,8 (IC 95 % : 5,9-7,6)		n.d.
Excès de risque absolu ³ (événements/10 000 personnes-années; vs pop. générale)	70		58		n.d.
Risque d'événement cardiovasculaire, analyses multivariées					
RT médiastinale (oui vs non) ⁴	2,9 (IC 95 % : 2,2-4,0)		3,9 (IC 95 % : 2,4-6,3)		5,2 (IC 95 % : 3,6-7,6)
Dose de RT médiastinale ⁴					
0	1,0 (référence)		1,0 (référence)		1,0 (référence)
1-29 Gy	1,3 (IC 95 % : 0,6-2,9)		2,6 (IC 95 % : 1,0-6,6)		2,9 (IC 95 % : 1,4-6,1)
30-35 Gy	2,9 (IC 95 % : 2,0-4,3)		4,1 (IC 95 % : 2,4-7,2)		5,1 (IC 95 % : 3,3-8,0)
≥ 36 Gy	3,0 (IC 95 % : 2,1-4,1)		5,3 (IC 95 % : 3,3-8,7)		6,3 (IC 95 % : 4,2-9,3)

Principaux résultats de l'étude de van Nimwegen et coll. relatifs aux événements cardiovasculaires observés à la suite d'une thérapie contre le LH (suite)

Population : n = 2 524 Nombre total d'événements : n = 1 713	Maladies coronariennes		Insuffisance cardiaque		Maladies valvulaires
	Infarctus du myocarde aigu	Angine de poitrine	Cardiomyopathie	Insuffisance cardiaque congestive	
Anthracycline incluse dans la CT (oui vs non) ⁵	1,0 (IC 95 % : 0,8-1,3)		1,9 (IC 95 % : 1,4-2,7)		1,6 (IC 95 % : 1,2-2,0)
Dose d'anthracycline ⁵					
0	1,0 (référence)		1,0 (référence)		1,0 (référence)
35-200 mg/m ²	1,0 (IC 95 % : 0,7-1,6)		1,5 (IC 95 % : 0,8-2,7)		1,0 (IC 95 % : 0,6-1,7)
210-325 mg/m ²	1,0 (IC 95 % : 0,7-1,3)		1,8 (IC 95 % : 1,2-2,7)		1,7 (IC 95 % : 1,2-2,2)
350-880 mg/m ²	1,0 (IC 95 % : 0,5-1,8)		2,9 (IC 95 % : 1,6-5,3)		2,3 (IC 95 % : 1,4-3,7)

CT : chimiothérapie; n.d. : non disponible; pop. : population; RT : radiothérapie; Tx : traitement; vs : versus.

1. Plus d'un événement s'est présenté en premier pour une certaine proportion de patients.

2. Ratio d'incidence standardisé = nombre de cancers observés/nombre de cancers attendus (population générale).

3. Excès de risque absolu = [(nombre de cancers observés – nombre de cancers attendus)/nombre de personnes-années à risque] x 10 000.

4. Modèle multivarié ajusté pour l'année de diagnostic de LH, le sexe, l'utilisation d'une anthracycline et l'usage du tabac.

5. Modèle multivarié ajusté pour l'année de diagnostic de LH, le sexe, l'utilisation d'une radiothérapie médiastinale et l'usage du tabac.

Résultats en caractères gras : résultats statistiquement significatifs.

Tiré de van Nimwegen et coll. [371].

Les événements les plus fréquents ont été associés aux maladies valvulaires (n = 796), aux maladies coronariennes (n = 619) et à l'insuffisance cardiaque (n = 298). Ce sont les événements d'origine coronarienne qui ont été le plus fréquemment classés comme sévères (grade ≥ 3 : n = 275) et qui ont causé le plus grand nombre de décès (n = 47). Les intervalles médians entre le traitement et le premier événement cardiovasculaire des trois catégories évaluées ont varié entre 18 et 24 ans. La radiothérapie médiastinale a augmenté significativement le risque de toutes les catégories de maladies cardiovasculaires étudiées, et ces augmentations ont été proportionnelles à la dose totale reçue; une saturation à 30 Gy semble toutefois observée en ce qui a trait aux maladies coronariennes. La chimiothérapie contenant une anthracycline a significativement augmenté le risque d'insuffisance cardiaque et de maladie valvulaire comparativement aux traitements sans anthracycline, mais elle n'a pas eu d'effet sur le risque de maladies coronariennes. L'effet synergique entre la radiothérapie médiastinale et l'utilisation d'une anthracycline a été évalué en ce qui a trait au risque de premier événement cardiovasculaire; cet effet semble additif et non multiplicatif.

Globalement, 40 ans après le traitement du LH (patients à risque, n = 46), l'incidence cumulative de maladie cardiovasculaire a été de 49,5 % [371]. L'incidence cumulative de maladie cardiovasculaire à 40 ans chez les patients traités avec une radiothérapie médiastinale a été le double de celle des patients qui n'en ont pas reçu (54,6 % contre 24,7 %). Le tableau suivant présente l'incidence cumulative de maladie cardiovasculaire en fonction de l'âge du patient au moment du traitement contre le LH et de l'âge atteint (tous traitements confondus).

Incidence cumulative approximative¹ du risque de maladie cardiovasculaire en fonction de l'âge au moment du traitement et de l'âge atteint

Âge au moment du Tx	Risque cumulatif absolu du patient selon son âge au suivi			
	40 ans	50 ans	60 ans	70 ans
< 25 ans	11 %	29 %	43 %	---
25-34 ans	5 %	17 %	35 %	46 %
35-50 ans	---	8 %	26 %	40 %

Tx : traitement.

1. Les données n'étaient pas exprimées numériquement dans l'article, mais sous forme de graphique.

Tiré de van Nimwegen et coll. [371].

Une autre étude récente (2015) de van Nimwegen et coll. a évalué la relation entre la dose reçue par le cœur et le risque de maladie coronarienne à partir des données d'une cohorte de 2 617 patients atteints d'un LH traités entre 1965 et 1995 [373]. Dans cette étude nichée de type cas-témoins, 325 patients ayant développé une maladie coronarienne ont été appariés à 1 204 patients témoins. Le temps médian entre le LH et le développement d'une maladie coronarienne a été de 19 ans. Le risque de maladie coronarienne a augmenté de façon linéaire avec la dose moyenne reçue par le cœur, et l'ampleur du risque a varié en fonction de l'âge au moment du traitement (risque relatif excédentaire selon l'âge, < 27,5 ans : 20%/Gy, 27,5-36,4 ans : 8,8%/Gy, 36,5-50,9 ans : 4,2%/Gy, p(interaction) = 0,149). Globalement, le risque de maladie coronarienne a été augmenté de 2,5 fois chez les patients chez qui la dose moyenne reçue

par le cœur a été de 20 Gy comparativement aux patients n'ayant pas reçu de radiothérapie médiastinale. L'activité physique intense a réduit le risque de maladie coronarienne de moitié (RR = 0,5 [IC 95 % : 0,3-0,8]).

Risque de décès par infarctus du myocarde. En 2007, Swerdlow et coll. ont publié une étude rétrospective visant à évaluer le risque de décès par infarctus du myocarde dans une grande cohorte multicentrique de patients anglais traités contre le LH entre les années 1967 et 2000 (n = 7 033) [372]. Une proportion de 31 % des patients avaient moins de 25 ans au moment du traitement et 24 % avait ≥ 45 ans. Une proportion de 72 % des patients ont reçu un traitement de radiothérapie, 49 % une radiothérapie supradiaphragmatique, 99,5 % un traitement de chimiothérapie et 26,6 % une chimiothérapie à base d'anthracycline. La proportion de patients ayant reçu une radiothérapie supradiaphragmatique et une anthracycline n'est pas mentionnée. Après un suivi moyen de 11,1 ans, 2 441 patients de la cohorte étaient décédés (34,7 %), dont 166 patients (2,4 %) d'un infarctus du myocarde. Cela représente une augmentation du risque de mortalité standardisé⁴⁷ de 2,5 fois (IC 95 % : 2,1-2,9) et un excès de risque absolu de décès de 125,8 par 100 000 personnes-années. Après un suivi de 20 ans, le risque cumulatif de décès a été de 1,8 % pour les patients ayant reçu leur premier traitement avant l'âge de 35 ans, de 7,4 % pour ceux l'ayant reçu entre 35 et 54 ans et de 23,6 % pour ceux l'ayant reçu à ≥ 55 ans. Le risque de mortalité standardisé a varié en fonction du champ d'irradiation utilisé : il a été de 8,9 (IC 95 % : 5,4-13,8) pour le champ d'irradiation TNI (*total nodal irradiation*), de 2,6 (IC 95 % : 0,8-6,8) pour le STNI (*subtotal nodal irradiation*), de 3,2 (IC 95 % : 2,3-4,2) pour le mantelet et de 1,9 (IC 95 % : 1,2-2,9) pour

toutes les autres irradiations supradiaphragmatiques. Bien que le nombre de patients et d'événements ait été très petit dans le sous-groupe traité avec l'ABVD, le risque de mortalité standardisé pour les patients qui ont reçu ce protocole a été évalué à 12,1 (IC 95 % : 2,5-35,3; 3 événements) lorsque combiné à une radiothérapie supradiaphragmatique et à 7,8 (IC 95 % : 1,6-22,7; 3 événements) en l'absence de radiothérapie.

Anomalies cardiaques asymptomatiques liées au traitement du LH

Malgré l'absence de symptômes liés aux maladies cardiovasculaires, la prévalence d'anomalies cardiovasculaires est élevée chez les survivants à un LH ayant reçu une radiothérapie médiastinale et/ou une anthracycline. Certains auteurs y voient une preuve de l'importance de faire un dépistage précoce et de traiter certaines anomalies avant l'apparition de symptômes. Toutefois, aucune étude *randomisée* n'a été publiée quant à l'utilité clinique de cette approche.

Le tableau suivant décrit les principales anomalies relevées lors d'examen de dépistage par coronarographie, échocardiographie, électrocardiogramme et épreuve à l'effort. Ces résultats montrent que, malgré l'absence de symptômes, la prévalence de certaines anomalies peut être très élevée. Une analyse multivariée de Heidenreich et coll. a montré que l'intervalle entre le traitement et l'échocardiographie était un facteur pronostique indépendant de survie sans événement (HR = 3,6 [IC 95 % : 1,8-7,4] pour chaque tranche de 10 années d'intervalle) [374].

⁴⁷ Risque de mortalité standardisé : risque relatif observé par rapport à celui attendu dans la population générale.

Résultats d'études de dépistage d'anomalies cardiovasculaires chez des survivants à un LH asymptomatiques à la suite d'une radiothérapie médiastinale

Étude	n	Âge médian (étendue)	Intervalle médian depuis Tx	Traitement et dose	Méthode de dépistage	Principales anomalies observées	Prévalence
Girinsky et coll. 2014 [375]	179	29 ans (22-41)	9,5 ans	Tx combiné : 97 % RT (moy.) : 36 Gy Doxo (moy.) : 330 mg	Coronarographie par TDM	- Sténose coronaire ailleurs qu'à l'ostium	23 %
						- Sténose de l'ostium coronarien	6,7 %
Adams et coll. 2004 [376]	48	16,5 ans (6,3-25)	14,3 ans	Tx combiné : 44 % RT (méd.) : 40 Gy, champ mantelet	- Échocardiographie - ECG - Épreuve d'effort	- Anomalie de conduction ou arythmie à l'ECG au repos	75 %
						- Anomalies à l'épreuve d'effort	52 %
						- Trouble valvulaire significatif	42 %
						- Signe de dysfonction diastolique	37 %
						- VO ₂ max < 20 ml/kg/m ²	30 %
						- Réduction de la masse du ventricule gauche	26 %
Heidenreich et coll. 2003 [374]	294	42 ans (21-75)	2 à 33 ans	Tx combiné : 56 % RT : (moy.) : 43 Gy, champ en mantelet	- Échocardiographie - ECG	- Signe de dysfonction systolique	12 %
						- Calcification de la valve aortique, de la valve mitrale ou de la zone fibreuse intervalvulaire si > 20 ans post-Tx	90 %
						- Diminution de la fraction de raccourcissement < 30 %	36 %
						- Troubles valvulaires significatifs ¹	29 %
						- Calcification de la zone fibreuse intervalvulaire aorto-mitrale	26 %
						- Épaississement péricardique	21 %
						- Diminution de la masse moyenne du ventricule gauche	n.d.

Doxo : doxorubicine; ECG : électrocardiogramme; LH : lymphome de Hodgkin; méd. : médiane; moy. : moyenne; n.d. : non disponible; TDM : tomodensitométrie; Tx : traitement; VO₂max : consommation maximale d'oxygène; vs : versus.

1. Troubles valvulaires assez importants pour considérer une prophylaxie contre l'endocardite.

Goarke et coll. ont publié en 2015 une étude dans laquelle la réponse à l'exercice chez des survivants à un LH ayant reçu une radiothérapie thoracique (médiane : 38 Gy) a été comparée à celle d'une cohorte témoin (étude cas témoins appariés, $n = 263$) [377]. Un peu moins de la moitié des survivants avaient reçu une anthracycline (46 %). Après un intervalle médian de 19 ans post-traitement, comparativement aux patients de la cohorte témoin, le rythme cardiaque au repos des survivants a été plus élevé (≥ 80 battements/min : 44,5 % contre 17,9 %, $p < 0,0001$; OR = 3,96 [IC 95 % : 2,52-6,22], $p < 0,0001$) et la récupération de la fréquence cardiaque a été plus souvent anormale⁴⁸ (31,9 % contre 9,3 %, $p < 0,0001$; OR = 5,32 [IC 95 % : 2,94-9,66], $p < 0,0001$). L'ampleur de la difficulté de récupération de la fréquence cardiaque après l'épreuve a été corrélée à la survie globale (HR = 4,6 [IC 95 % : 1,62-13,02], $p = 0,0005$).

Certains auteurs préconisent une intervention précoce en présence d'une évidence de toxicité cardiaque chez les patients asymptomatiques. Cardinale et coll. ont récemment publié une étude prospective dans laquelle des patients atteints de différents cancers et traités avec une anthracycline étaient soumis à une échocardiographie tous les 3 mois pendant le traitement et pendant l'année suivant les traitements, aux 6 mois pendant les 4 années suivantes, puis annuellement par la suite ($n = 2\ 625$; LH : $n = 126$). La cardiotoxicité était définie comme une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche absolue de 10 points ou une réduction en deçà de 50 %. Après un suivi médian de

48 Récupération de la fréquence cardiaque anormale : lors d'un test au tapis roulant, fréquence cardiaque à son pic moins la fréquence cardiaque après une minute de récupération ≤ 12 battements/min si récupération active et ≤ 18 battements/min si récupération passive.

5,2 ans, l'incidence de cardiotoxicité a été de 9 %, et le temps médian d'apparition a été de 3,5 mois après la chimiothérapie. Ces patients ont tous reçu un traitement contre l'insuffisance cardiaque dès l'apparition des toxicités (énalapril seul ou avec un β -bloqueur [après 1999]). À la suite du traitement, une régression partielle de la cardiotoxicité a été constatée chez 71 % des patients traités, et un retour aux valeurs de base a été observé chez 11 %. Les auteurs interprètent ces résultats comme une preuve qu'il faut dépister tôt la cardiotoxicité et la traiter précocement, même en l'absence de symptômes. Ils conviennent toutefois qu'il n'est pas exclu qu'en l'absence de traitement une régression spontanée de la toxicité aurait pu survenir. De même, ils n'écartent pas l'idée que les cardiotoxicités asymptomatiques observées n'auraient pas nécessairement toutes évolué vers une insuffisance cardiaque.

Dépistage et prévention des maladies cardiovasculaires

Les principaux objectifs du dépistage sont de détecter les anomalies cardiovasculaires avant que des symptômes ne se développent, d'intervenir rapidement et éventuellement de freiner l'évolution de la maladie. Toutefois, aucune étude n'a spécifiquement évalué l'avantage réel du dépistage chez les survivants à un lymphome de Hodgkin. Un dépistage est recommandé par plusieurs organismes sur la base de la reconnaissance que la radiothérapie médiastinale et la chimiothérapie avec une anthracycline sont des facteurs de risque importants de maladie cardiovasculaire. Outre le NCCN qui recommande un suivi à intervalles de 10 ans, aucun organisme parmi ceux répertoriés ne suggère de programme précis. La proposition de commencer le dépistage 10 ans

après le traitement contre le LH est appuyée par la survenue tardive des premiers événements cardiovasculaires (intervalle médian ≥ 18 ans) [371]. En plus du dépistage des maladies cardiovasculaires, la lutte contre les facteurs de risque traditionnels fait aussi partie de la stratégie de suivi.

Le risque de maladie cardiovasculaire augmente typiquement après une période de latence de 10 ans suivant le traitement, et il demeure élevé par la suite de façon persistante [108]. Toutefois, Girinsky et coll. ont rapporté des anomalies à la coronarographie par TDM chez près de 15 % des survivants dans l'intervalle de 0 à 5 ans après le traitement et chez près de 20 % dans l'intervalle de 6 à 10 ans après le traitement [375]. Selon Heidenreich et coll., le nombre de sujets à traiter (*number needed to treat*) afin de détecter un candidat à la prophylaxie contre l'endocardite a été de 13 pour les survivants traités au cours des 10 dernières années et de 1,6 pour les survivants traités il y a 20 ans ou plus. Le NCCN recommande de faire un dépistage des maladies cardiovasculaires à intervalle de 10 ans par test à l'effort et échocardiographie [41]. L'HAS recommande un suivi spécialisé, sans se prononcer sur la fréquence, qu'elle laisse au jugement du cardiologue [39].

En 2014, Jones et coll. ont publié une étude longitudinale visant à évaluer l'effet de l'exercice vigoureux sur les événements cardiovasculaires sévères (grade ≥ 3) chez des survivants adultes ayant reçu un traitement contre le LH dans leur enfance ($n = 1\,187$) [378]. Les participants devaient remplir un questionnaire initial détaillé, puis remplir des questionnaires de suivi afin de comptabiliser les événements cardiovasculaires. Seule l'activité physique

d'une intensité vigoureuse était comptabilisée; les participants devaient répondre à la question suivante : *"On how many of the past 7 days did you exercise or do sports for at least 20 minutes that made you sweat or breathe hard (eg. dancing, jogging, basketball, and so on)?"*. Les activités étaient converties en équivalent métabolique⁴⁹ (MET) à l'aide du *Compendium of Physical Activities* [379]. À titre indicatif, une activité de niveau intense pendant 20 minutes, 3 fois par semaine, correspond approximativement à 9 MET-heures/semaine [378]. L'intervalle médian entre le diagnostic et le moment de remplir le questionnaire initial était de 16,7 ans et le suivi médian des participants a été de 11,9 ans. Le tableau suivant présente les principaux résultats de cette étude. Ces résultats suggèrent que l'activité physique vigoureuse < 9 MET heures/semaine n'a pas d'effet bénéfique pour la prévention des événements cardiovasculaires et que le nombre d'événements cardiovasculaires a tendance à diminuer en fonction de l'intensité de l'activité physique vigoureuse hebdomadaire. L'adhésion à un programme d'exercice vigoureux hebdomadaire de ≥ 9 MET heures/semaine a réduit le risque de tout événement cardiovasculaire d'environ 50 %, en plus de réduire spécifiquement et de façon significative les risques de maladies coronariennes et valvulaires. **Cette étude suggère donc que les survivants à un LH bénéficient aussi de la protection contre les maladies cardiovasculaires que procure un programme d'activité physique intense régulier.**

49 Un MET correspond approximativement au coût énergétique correspondant au fait d'être assis au repos (1 kcal/kg/h; métabolisme au repos).

Effet de l'activité physique vigoureuse sur les événements cardiovasculaires

Paramètre	0 MET heures/semaine	3-6 MET heures/semaine	9-12 MET heure/semaine	15-21 MET heure/semaine	Valeur p
Incidence cumulative de tout ECV à 10 ans	12,2 %	11,9 %	5,2 %		0,001
<i>Tendance en fonction de l'intensité de l'activité physique¹</i>					
RR tout ECV (IC 95 %)	Référence	0,87 (0,56-1,34)	0,45 (0,26-0,8)	0,47 (0,23-0,95)	Tendance : 0,002
RR maladie coronarienne (IC 95 %)	Référence	0,71 (0,42-1,21)	0,52 (0,28-0,96)	n.d. (0,14-0,91)²	Tendance : 0,005
RR insuffisance cardiaque (IC 95 %)	Référence	1,4 (0,72-2,79)	0,48 (0,18-1,3)	n.d. (0,5-2,96) ²	Tendance : 0,69
RR remplacement d'une valve (IC 95 %)	Référence	1,24 (0,55-2,79)	0,12 (0,02-0,95)	0,9 (0,29-2,81)	Tendance : 0,21
<i>Résultats pour les survivants qui font au moins 3 x 20 min d'activité intense par semaine, soit ≥ 9 MET-heures/semaine¹</i>					
RR tout ECV (IC 95 %)	Référence		0,49 (0,31-0,76)		0,002
RR maladie coronarienne (IC 95 %)	Référence		0,53 (0,32-0,89)		0,01
RR insuffisance cardiaque (IC 95 %)	Référence		0,63 (0,33-1,23)		0,18
RR remplacement d'une valve (IC 95 %)	Référence		0,36 (0,14-0,95)		0,04

ECV : événement cardiovasculaire; MET : équivalent métabolique; n.d. : non disponible; RR : risque relatif; vs : versus.

1. Risques relatifs ajustés en fonction de certaines caractéristiques démographiques et pronostiques des patients.

2. Pour des raisons inexplicées, seules les IC 95 % sont rapportées dans l'article.

Résultats en caractères gras : résultats statistiquement significatifs.

Tiré de Jones et coll. [378].

Le traitement du lymphome de Hodgkin (LH) est associé à des taux de survie à long terme de 70 à > 90 % [88, 111]. La maladie récidive à la suite du traitement de première intention chez environ 20 à 30 % des patients et elle progresse malgré le traitement chez environ 10 % d'entre eux (maladie réfractaire) [380].

La chimiothérapie à haute dose (CTHD) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AGCS) est le traitement de choix pour les patients admissibles atteints d'un LH réfractaire ou récidivant [381-383]. L'administration d'une chimiothérapie de sauvetage précède la CTHD/AGCS afin d'obtenir une réduction de la charge tumorale, facteur important associé à une meilleure efficacité. Plus d'un protocole de chimiothérapie et une radiothérapie peuvent être nécessaires avant de procéder à la CTHD/AGCS lorsque la réponse est jugée sous-optimale. La CTHD/AGCS n'est toutefois pas contre-indiquée en l'absence d'une réponse objective. Les protocoles de chimiothérapie de sauvetage les plus utilisés au Québec sont le GDP et, dans une moindre mesure, l'ESHAP et l'ICE (rencontre de consensus). Les protocoles BEAM, BEAC, benda-EAM et melphalan-étoposide sont des options de chimiothérapie à haute dose couramment utilisées. La radiothérapie peut être considérée en traitement de sauvetage en consolidation après l'AGCS sur une masse initialement *bulky* (> 5 cm). La radiothérapie seule peut aussi être considérée chez certains patients sélectionnés lorsque la récidive au traitement de première intention est localisée.

Dans le cas d'un échec à l'AGCS, le brentuximab védotine (BV) est le traitement recommandé, à la suite de quoi une allogreffe de cellules

souches hématopoïétiques peut être envisagée, pour certains cas sélectionnés, si une réponse majeure est obtenue. La radiothérapie peut aussi être considérée après un échec à l'AGCS (maladie résiduelle ou récidive).

Les options de traitement pour les patients non admissibles à la CTHD/AGCS sont la chimiothérapie (p. ex. GDP, ESHAP, ICE) et la radiothérapie.

Chez les patients atteints d'un LH nodulaire à prédominance lymphocytaire réfractaire ou récidivant, l'approche de traitement employée au Québec est essentiellement la même que celle pour le LH classique, sauf que le rituximab est souvent ajouté aux protocoles de chimiothérapie de sauvetage. Cependant, l'ajout du rituximab à la chimiothérapie pour le traitement du LHNPL ne repose sur aucune évidence.

Sous-sections de cette partie :

[Chimiothérapie à haute dose \(CTHD\) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques \(AGCS\) pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant](#)

[Facteurs pronostiques liés à la CTHD/AGCS](#)

[Résultats de la CTHD/AGCS en fonction de la réponse à la chimiothérapie de sauvetage](#)

[Choix du protocole de chimiothérapie de sauvetage](#)

[Indication de la radiothérapie en traitement de sauvetage](#)

[Indication du brentuximab védotine](#)

Thérapies anti-PD-1 pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant après une AGCS et/ou un traitement avec le brentuximab védotine

Traitement de sauvetage du LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (LNHPL)

CHIMIOTHÉRAPIE À HAUTE DOSE (CTHD) SUIVIE D'UNE AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (AGCS) POUR LE TRAITEMENT DU LH RÉFRACTAIRE OU RÉCIDIVANT

Dans un contexte de maladie réfractaire ou récidivante, bien que les études *randomisées* et la méta-analyse publiées à ce jour n'aient pas démontré un avantage de survie globale en faveur de la CTHD suivie d'une AGCS, ce traitement offre tout de même un contrôle de la maladie significativement meilleur que celui obtenu avec la chimiothérapie de sauvetage seule. Selon les experts québécois consultés, la CTHD/AGCS constitue le traitement de premier choix pour les patients atteints d'un LH réfractaire ou récidivant qui y sont admissibles (rencontre de consensus).

Sous-sections de cette partie :

[Études randomisées](#)

[Méta-analyse](#)

[Résultats récents](#)

Études randomisées

Deux études *randomisées* ont comparé la CTHD/AGCS à une chimiothérapie de sauvetage conventionnelle seule contre le LH réfractaire ou récidivant

[381, 383]. L'étude du British National Lymphoma Investigation (BNLI), publiée en 1993, a comparé la CTHD avec le protocole BEAM⁵⁰ suivie d'une AGCS à une chimiothérapie mini-BEAM seule chez des patients réfractaires ou dont le LH avait récidivé moins d'un an après la fin du traitement initial (n = 40; suivi médian : 34 mois) [381]. Comparativement au traitement avec mini-BEAM, le BEAM/AGCS a offert un avantage significatif en ce qui a trait à la survie sans événement (décès ou progression, à 3 ans : 53 % contre 10 %, p = 0,025) et à la survie sans progression (progression, taux non disponibles, p = 0,005), mais la survie globale n'a pas augmenté (taux non disponibles, p = 0,318).

L'étude HD-R1, menée par le GHSG et l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), consistait d'abord à traiter les deux groupes de patients répartis aléatoirement avec 2 cycles de Dexaméthasone-BEAM et ensuite à traiter les répondants (réponse complète ou partielle) soit avec BEAM/AGCS, soit avec 2 cycles additionnels de Dexaméthasone-BEAM (n = 161; 117 répondants [73 %]) [383]. Après un suivi médian de 39 mois, le traitement BEAM/AGCS a amélioré le taux d'absence d'échec au traitement de façon significative par rapport aux 2 cycles supplémentaires de Dexaméthasone-BEAM (à 3 ans : 55 % contre 34 %, p = 0,019), mais il n'a pas prolongé significativement la survie globale (71 % contre 65 %, p = 0,331). Le traitement BEAM/AGCS a aussi permis de réduire significativement les taux d'absence d'échec au traitement dans les sous-groupes récidive tardive après le traitement de première intention (> 12 mois; 75 % contre 44 %, p = 0,025) et récidive précoce (< 12 mois; 41 % contre 12 %, p = 0,019), mais pas dans le sous-groupe multiples récidives (34 % contre 44 %, p = 0,365). Les toxicités de grades 3 et 4 n'ont pas été

50 BEAM : carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan.

significativement différentes entre les groupes BEAM/AGCS et DEXA-BEAM. Les plus fréquentes ont été les infections (47 % contre 49 %), la mucosité orale (37 % contre 24 %) et les toxicités gastro-intestinales (14 % contre 20 %). Six patients dans chaque groupe sont décédés d'une cause autre que le LH.

Les deux études décrites ci-dessus présentaient des limites méthodologiques qui compromettent leur validité interne, dont l'arrêt prématuré de l'étude (difficultés de recrutement) et le manque de puissance pour évaluer le paramètre d'évaluation primaire. L'étude du BNLI comptait un faible effectif, certaines caractéristiques étaient déséquilibrées (âge, sexe et radiothérapie de rattrapage avant le traitement) et 4 patients (20 %) du groupe comparateur (mini-BEAM) avaient reçu le protocole expérimental BEAM/AGCS après l'échec au traitement assigné. Dans l'étude du GHSG-EBMT, la *randomisation* était faite avant la chimiothérapie de sauvetage, alors que seuls les patients répondant à cette chimiothérapie étaient inclus dans les analyses. Or, après l'exclusion des patients qui ne répondaient pas à la chimiothérapie de sauvetage (27 %), les groupes présentaient des déséquilibres quant à plusieurs caractéristiques de base.

Méta-analyse

En 2013, Rancea et coll. ont publié une méta-analyse de la Cochrane Collaboration ayant pour objectif de comparer l'efficacité de la CTHD/AGCS à celle d'une chimiothérapie conventionnelle sans AGCS pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant [382]. Cette méta-analyse est de bonne qualité méthodologique, mais les deux études incluses, qui sont celles discutées ci-dessus, ne le sont pas [381, 383]. La CTHD suivie d'une AGCS

n'a pas été associée à un gain de survie globale significatif (HR = 0,67 [IC 95 % : 0,41-1,07], $p = 0,10$). Toutefois, un avantage significatif a été démontré en faveur de la CTHD/AGCS en ce qui a trait à la survie sans progression (HR = 0,55 [IC 95 % : 0,35-0,86], $p = 0,009$) et à la réponse complète (RR = 1,32 [IC 95 % : 1,07-1,64], $p = 0,01$). Les taux de réponse objective n'ont pas été significativement différents entre les groupes (RR = 1,15 [IC 95 % : 0,99-1,34], $p = 0,08$).

Le NCCN considère que la CTHD/AGCS est la meilleure option pour les patients atteints d'un LH qui n'a pas été guéri par un traitement de première intention, même si elle n'améliore pas la survie globale [41]. Selon l'HAS et l'ESMO, la CTHD/AGCS est aussi le traitement de choix pour la plupart des patients aux prises avec un LH réfractaire ou récidivant [39, 40].

Résultats récents

Depuis une vingtaine d'années, les taux de mortalité liés aux procédures d'AGCS ont beaucoup diminué. Sureda et coll. ont rapporté des taux de mortalité non liés à la rechute de la maladie de 15 % avant 1995 comparativement à 3 % après 1995 (RR = 3,44 [IC 95 % : 1,43-8,28], $p = 0,006$) [384]. Selon les auteurs, cette différence est principalement attribuable à la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques d'origine périphérique plutôt que de cellules de la moelle osseuse et à l'amélioration des soins de soutien, notamment l'utilisation de G-CSF et de meilleurs antibiotiques. Le remplacement de l'irradiation pancorporelle par la CTHD pour le conditionnement avant l'AGCS a aussi réduit la mortalité non liée à la

rechute de la maladie (9 % contre 27 %; RR = 6,09 [IC 95 % : 2,29-16,18], p = 0,0001).

Le tableau suivant présente les principaux résultats d'études de cohortes ayant inclus des patients traités par CTHD/AGCS après 1995. Seules les études comptant > 75 patients sont incluses, à moins que le devis ne soit prospectif. Après un suivi de 2 à 5 ans, le contrôle de la maladie a varié entre 53 % et 64 % et la survie globale entre 70 % et 81 %. Dans l'une des études, menée chez des patients aux prises avec une maladie réfractaire ou qui avait récidivé moins d'un an après une rémission complète, les taux de survie sans progression et de survie globale à 6 ans n'ont atteint que 45 % et 55 %, respectivement [385]. Une modulation des résultats de survie globale en fonction de l'intervalle avant l'échec au traitement de première intention a aussi été notée lors d'analyses de sous-groupes dans d'autres études décrites ici, par exemple celles de Puig et coll. (à 3 ans, patients réfractaires : 76 % contre patients récidivants : 91 %) et de Greaves et coll. (à 5 ans, patients réfractaires ou récidivants < 1 an : 50 % contre patients récidivant > 1 an : 73 %, p = 0,012) [386, 387].

Moskowitz et coll. ont publié en 2012 les résultats d'une étude de phase II dans laquelle des patients à risque faible et intermédiaire étaient soumis à une chimiothérapie de sauvetage dont l'intensité était modulée d'abord selon le risque, et ensuite selon la réponse à la TEP après 2 cycles (détails dans le tableau ci-dessous) [388]. Bien que la comparaison soit indirecte et appelle à la prudence, le taux de survie sans progression de 79 % après un suivi médian d'un peu plus de 4 ans a été plus élevé que ce qui a été observé la plupart des études présentées ici. Une autre étude de Moskowitz

et coll. (2015) a utilisé la TEP/TDM après le traitement de sauvetage avec brentuximab védotine dans le but d'évaluer si une chimiothérapie supplémentaire devait être administrée [389]. Après un court suivi de 2 ans, le taux de survie sans événement a été de 80 %. **Les résultats des deux études de Moscovitz et coll. suggèrent que l'administration, au besoin, de > 1 protocole de sauvetage dans le but d'obtenir une réponse plus importante pourrait améliorer le contrôle de la maladie.**

Principaux résultats obtenus à la suite d'une chimiothérapie de sauvetage suivie d'une CTHD et d'une AGCS dans des études de cohorte ayant inclus des patients traités après 1995

Étude (suivi médian)	Période de Tx	Maladie	Tx de sauvetage (nombre de cycles)	Admissibilité à la CTHD/AGCS	Contrôle de la maladie (post-AGCS)	Survie globale (post- AGCS)
Moskowitz et coll. 2015 [389]* (20,1 mois) n = 45	2012-2013	Réfractaire ou récidivante	BV (2 cycles) Si TEP/TDM+ post-BV : aICE (2 cycles)	Tous	SSE à 2 ans : 80 %	A 2 ans : 95 %
Cocorocchio et coll. 2013 [390] (45 mois) n = 97	1995-2009	Réfractaire ou récidivante	Divers, principalement ESHAP (1-3 cycles) ou IGEV (1-4 cycles)	RC et RP	SSP à 5 ans : 64 %	À 5 ans : 71 %
Moskowitz et coll. 2012 [388]* (pts survivants : 51 mois) n = 97	Début-fin de l'étude : 2004-2012	Réfractaire ou récidivante ≤ 2 facteurs de risque ¹	Selon risque ¹ 0-1 : 1 x ICE + 1 x aICE 2 : 2 x aICE Si TEP+ post-CT : GVD x 2 cycles	RC, RP et RM	SSE à l'analyse : 79 %	À l'analyse : 88 %
Devillier et coll. 2012 [391] (36 mois) n = 111	2002-2010	Réfractaire ou récidivante	Diverses : DHAP, IVA, ICE ou IGEV (2-3 cycles)	RC et RP (TEP/TDM)	SSP à 5 ans : 64 %	À 5 ans : 81 %
Greaves et coll. 2012 (8 ans) n = 103	1995-2008	Réfractaire ou récidivante	Diverses, dont ABVD, VAPEC-B, ChlVPP/EVA et GeM-P (n.d.)	RC et RP, découragée pour < RP	n.d.	À 5 ans : 72 % À 10 ans : 65 %
Smith et coll. 2011 [385] (6 years) n = 214	1995-2008	Réfractaire ou récidive < 1 an	Diverses, principalement ICE, DHAP ou ESHAP	RC et RP	SSE à 6 ans : 45 %	À 6 ans : 55 %
Mocikova et coll. 2011 [392] (23 mois) n = 76	2000-2009	Réfractaire ou récidivante	Diverses, principalement DHAP (2-4 cycles), ESHAP (2-4 cycles) ou ICE (2-6 cycles)	n.d.	SSP à 2 ans : 63,1 %	À 2 ans : 82,5 %
Puig et coll. 2010 [387] (2,5 ans post-AGCS) n = 157	1999-2006	Réfractaire ou récidivante	GDP (62 %; 2 cycles) Mini-BEAM (25 %; 2 cycles)	RC, RP et MS avec amélioration des symptômes	À 3 ans après 1 ^{er} échec : 58 %	À 3 ans après 1 ^{er} échec : 84 %

Principaux résultats obtenus à la suite d'une chimiothérapie de sauvetage suivie d'une CTHD et d'une AGCS dans des études de cohorte ayant inclus des patients traités après 1995 (suite)

Étude (suivi médian)	Période de Tx	Maladie	Tx de sauvetage (nombre de cycles)	Admissibilité à la CTHD/AGCS	Contrôle de la maladie (post-AGCS)	Survie globale (post- AGCS)
Santoro et coll. 2007 [393] (26 mois) n = 91	1997-2005	Réfractaire ou récidivante	IGEV (4 cycles)	RC et RP	AP à 3 ans : 53 %	À 3 ans : 70 %
Bartlett et coll. 2007 [394]* (pts vivants : 3,6 ans) n = 51 ²	2000-2003	Réfractaire ou récidivante	GVD (≥ 2 cycles)	RC, RP et MS	SSE à 4 ans : 53 %	À 4 ans : 70 %

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; AGCS : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques; AP : absence de progression; BV : brentuximab védotine; ChIVPP/EVA : chlorambucil, vincristine, procarbazine, prednisolone, étoposide, vinblastine et doxorubicine; CT : chimiothérapie; DHAP : dexaméthasone, cytarabine et cisplatine/carboplatine; ESHAP : étoposide, méthylprednisolone, cytarabine et cisplatine; GDP : gemcitabine, dexaméthasone et cisplatine; GeM-P : gemcitabine, méthylprednisolone et cisplatine; GVD : gemcitabine, vinorelbine et doxorubicine liposomale pégylée; aICE : ICE intensifié (*augmented ICE*); ICE : ifosfamide, carboplatine et étoposide; IGEV : ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine et prednisolone; IVA : Ifosfamide, étoposide et doxorubicine; Mini-BEAM : carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan; M. : maladie; pts : patients; MS : maladie stable; n.d. : non disponible; RC : réponse complète; RM : réponse minimale; RP : réponse partielle; SSE : survie sans événement; SSP : survie sans progression; TDM : tomodensitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons; Tx : traitement; VAPEC-B : vincristine, doxorubicine, prednisolone, étoposide, cyclophosphamide et bléomycine.

*Étude prospective.

1. Facteurs de risque de Moskowitz et coll. [395] : rémission < 1 an, symptômes B et atteinte extralymphatique.

2. Les données sont celles des patients qui n'avaient pas d'antécédent de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cohorte totale : n = 91.

FACTEURS PRONOSTIQUES LIÉS À LA CTHD/AGCS

Afin de déterminer quels patients bénéficient le plus d'un traitement par CTHD/AGCS, un très grand nombre d'études ont identifié des facteurs pronostiques indépendants [384, 385, 388, 391, 395-416]. Les deux tableaux suivants présentent les facteurs pronostiques indépendants de contrôle de la maladie et de survie globale rapportés dans une sélection d'études⁵¹.

51 À des fins de concision, la sélection des articles a été faite selon les critères suivants :

- 1) l'intervalle de la période de traitement des patients devait comporter au moins la moitié des années après 1994; ou 2) étude avec publication d'un modèle pronostique publié après 2000 (présentés ci-après).

La réponse à la chimiothérapie de sauvetage semble être le facteur le plus robuste pour prédire l'issue de la CTHD/AGCS, autant pour ce qui est du contrôle de la maladie que pour la survie globale. En outre, dans plus d'une étude, la présence d'une atteinte extralymphatique ou de symptômes B à l'échec a été prédictive du contrôle de la maladie, tandis que la présence d'une masse *bulky*, l'échec précoce au traitement de première intention ou le nombre de lignes de chimiothérapie reçues antérieurement (≥ 3) ont été associés à un mauvais pronostic de survie globale.

Facteurs pronostiques indépendants de contrôle de la maladie à la suite d'une CTHD/AGCS pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant

Facteur pronostique	Comparaison	Paramètre	Risque (IC 95 %)	Référence
Réponse à la CT de sauvetage	TEP(/TDM)+ vs TEP(/TDM)-	SSE	HR = 7,61, p < 0,001	[388]
		SSP	HR = 5,26 (2,57-10,73)	[391]
		SSE spécifique au LH	HR = 3,3 (1,7-6,7), p = 0,001	[415]
		SSE	HR = 3,2 (1,1-9,0), p = 0,03	[417]
	< RP vs RC ou RP	SSP	RR = 3,08 (1,4-6,8), p = 0,003	[408]
		SSP	RR = 2,9 (1,7-5,0), p < 0,01	[406]
		SSE	RR = 2,92 (1,68-5,08), p < 0,001	[401]
		SSP	RR = 2,3 (1,1-4,8), p = 0,03	[406]
Maladie extralymphatique à l'échec	Présence vs absence	SSE	HR = 2,61, p = 0,011	[388]
		SSE	HR = 2,0 (1,2-3,3), p = 0,009	[385]
		SSE	HR = 1,87 (1,16-3,01), p = 0,009	[395]
		SSP	RR = 2,1 (1,3-3,4), p < 0,01	[406]
Symptômes B à l'échec	Présence vs absence	SSE spécifique au LH	HR = 2,1 (1,09-4,2), p = 0,027	[415]
		SSE	HR = 1,68 (1,12-2,53), p = 0,012	[395]
Maladie médiastinale	Présence vs absence	SSE spécifique au LH	HR = 2,7 (1,14-6,5), p = 0,024	[415]
Stade Ann Arbor à l'échec	III/IV vs I/II	SSP	RR = 2,66 (1,2-5,8), p = 0,011	[408]
Nombre de lignes de CT antérieures	≥ 3 vs < 3	SSE	RR = 2,16 (1,42-3,3), p < 0,001	[401]
Masse bulky	Présence vs absence	SSE	HR = 1,8 (1,1-2,9), p = 0,017	[385]
Âge	≥ 45 ans vs < 45 ans	SSE	RR = 1,6 (1,2-2,1), p = 0,0004	[416]
Lymphocytopénie	< 600/ml ou < 8 % du CTL vs ≥ 600/ml ou ≥ 8 % du CTL	SSE	RR = 1,5 (1,1-1,9), p = 0,003	[416]

Facteurs pronostiques indépendants de contrôle de la maladie à la suite d'une CTHD/AGCS pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant (suite)

Facteur pronostique	Comparaison	Paramètre	Risque (IC 95 %)	Référence
Hémoglobine à l'échec	< 105 g/l vs ≥ 105 g/l	SSE	RR = 1,5 (1,1-1,9), p = 0,006	[416]
Albumine à l'échec	< 40 g/l vs ≥ 40 g/l	SSE	RR = 1,4 (1,1-1,9), p = 0,02	[416]
Réponse au Tx de première intention	RC > 12 mois vs < 12 mois ou échec	SSE	HR ³ = 0,587 (0,37-0,93), p = 0,025	[395]
Concentration de LDH	Élevé ¹ vs normal	SSE	HR = n.d., p = 0,041	[396]

AGCS : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques; CT : chimiothérapie; LDH : lactate déshydrogénase; LH : lymphome de Hodgkin; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; SSE : survie sans événement; SSP : survie sans progression; TDM : tomodensitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons; Tx : traitement; vs : versus.

1. Concentration seuil de LDH pour « élevée » non définie dans l'article.

Facteurs pronostiques indépendants de survie globale à la suite d'une CTHD/AGCS pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant

Facteur pronostique	Comparaison	Risque (IC 95 %)	Référence
Réponse à la CT de sauvetage	< RP vs RC ou RP	RR = 5,3 (3,1-9,1), p < 0,01	[406]
	TEP/TDM+ vs TEP/TDM-	HR = 4,03 (1,38-11,75)	[391]
		HR = 3,4 (1,3-8,9), p = 0,011	[415]
	< RP vs RC	RR = 3,32 (1,9-5,79), p < 0,001	[401]
	≤ RP vs RC	HR = 2,49 (1,09-5,66), p = 0,03	[413]
Réponse au Tx de première intention	Échec vs RC ≥ 12 mois	HR = 3,64 (1,18-11,09), p = 0,02	[413]
	Échec ou RC ≤ 12 mois vs RC > 12 mois	HR = 1,77 (1,02-3,07), p = 0,04	[402]
Nombre de lignes de CT antérieures	≥ 3 vs < 3	RR = 2,34 (1,51-3,64), p < 0,001	[401]
		RR = 1,8 (1,1-3,1), p = 0,02	[406]
Masse bulky à l'échec	Présence (≥ 5 cm) vs absence	HR = 1,9 (1,1-3,2), p = 0,001	[385]
	Présence (> 8 cm ou ≥ 1/3 diamètre thoracique) vs absence	HR = n.d., p = 0,038	[396]
Concentration d'hémoglobine	≤ 100 g/l vs > 100 g/l	RR = 5,57 (1,5-20,7), p = 0,01	[408]
Histologie au diagnostic	Cellularité mixte ou déplétion lymphoïde vs scléronodulaire ou à prédominance lymphocytaire	RR = 5,27 (1,8-15,5), p = 0,002	[408]
Score IPS	Score > 2 vs ≤ 2 points	HR ¹ = 3,7 (1,6-8,3), p = 0,001	[415]
Maladie extralymphatique	Présence vs absence	HR = 3,3 (1,7-6,3), p < 0,0001	[385]
Âge	≥ 45 ans vs < 45 ans	RR = 1,7 (1,3-2,3), p = 0,0001	[416]
Hémoglobine à l'échec	< 105 g/l vs ≥ 105 g/l	RR = 1,5 (1,1-2,0), p = 0,01	[416]
Lymphocytopénie	< 600/ml ou < 8 % du CTL vs ≥ 600/ml ou ≥ 8 % du CTL	RR = 1,4 (1,1-1,9), p = 0,01	[416]

AGCS : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques; CT : chimiothérapie; CTL : compte total de leucocytes; MOPP : méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone; n.d. : non disponible; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; TDM : tomodensitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons; Tx : traitement; vs : versus.

1. Survie spécifique au LH.

Le tableau suivant présente quelques modèles pronostiques de contrôle de la maladie et de survie globale à la suite d'un traitement de sauvetage contre le LH incluant une AGCS. D'autres modèles pronostiques, publiés avant l'an 2000, sont disponibles (références [399, 403, 409]).

Principaux modèles pronostiques prédictifs du contrôle de la maladie et de la survie globale à la suite d'un traitement de sauvetage incluant une AGCS

Étude (période de Tx)	Pts inclus dans les analyses	Facteurs de mauvais pronostic	Contrôle de la maladie	Survie globale
Akhtar et coll. 2013 [415] (1996-2011) n = 141	Pts avec LH réfractaire ou récidivant	<u>Absence d'événement spécifique au LH :</u> - TEP/TDM+ après la CT de sauvetage - Symptômes B à l'échec - Maladie médiastinale à l'échec <u>Survie spécifique au LH :</u> - TEP/TDM+ après la CT de sauvetage - Score IPS ≥ 3 à l'échec	<u>Absence d'événement spécifique au LH</u> <u>à 5 ans :</u> 0 facteur : 92 % 1 facteur : 69 % 2 facteurs : 50 % 3 facteurs : 25 % p = 0,0000006	<u>Survie spécifique au LH à 5 ans :</u> 0 facteur : 93 % 1 facteur : 71 % 2 facteurs : 48 % p = 0,00003
Moskowitz et coll. 2012 [388] (2004-2012) n = 97	Pts avec LH réfractaire ou récidivant, ≤ 2 facteurs de risque de Moskowitz et coll. 2001 (ci-dessous)	Tx selon risque et réponse à TEP post-2 cycles ¹ : - TEP+ - Maladie extralymphatique à l'échec	<u>SSE après suivi médian de 51 mois :</u> TEP- et maladie extralymphatique : > 90 % TEP- et maladie extralymphatique+ : 67 % TEP+ : ~ 30 % (graphique) p $\leq 0,006$	n.d.
Smith et coll. 2011 [385] (1995-2008) n = 214	Pts avec LH réfractaire ou récidivant < 1 an	- Masse <i>bulky</i> (≥ 5 cm) à l'échec - Maladie extralymphatique à l'échec	<u>SSE à 6 ans :</u> 0 facteur : 65 % 1 facteur : 47 % 2 facteurs : 24 %	<u>À 6 ans :</u> 0 facteur : 81 % 1 facteur : 55 % 2 facteurs : 27 %

Principaux modèles pronostiques prédictifs du contrôle de la maladie et de la survie globale à la suite d'un traitement de sauvetage incluant une AGCS (suite)

Étude (période de Tx)	Pts inclus dans les analyses	Facteurs de mauvais pronostic	Contrôle de la maladie	Survie globale
Majhail et coll. 2006 [406] (1985-2003) n = 141	Pts avec LH réfractaire ou récidivant	- Symptômes B à l'échec précédant l'AGCS - Résistance à la CT de sauvetage - Maladie résiduelle avant l'AGCS	<u>SSP à 5 ans</u> 0-1 facteur : 67 % 2 facteurs : 37 % 3 facteurs : 9 % p < 0,001	<u>À 5 ans</u> 0-1 facteur : 71 % 2 facteurs : 49 % 3 facteurs : 13 % p < 0,001
Josting et coll. 2002 [404] (1988-1998) n = 88	Pts avec LH récidivant	- Récidive < 12 mois après le Tx de première intention - Stade III ou IV à la récurrence - Anémie à la récurrence (Hb, F : < 105 g/l, H : 120 g/l)	n.d.	<u>À l'analyse (suivi médian cohorte totale : 45 mois)</u> 0 facteur : 100 % 1 facteur : 73 % 2 facteurs : 55 % 3 facteurs : 50 % p < 0,0001
Bierman et coll. 2002 [416] (1984-1999) n = 379	Tous patients ayant reçu une CTHD/AGCS	Facteurs IPS ²	<u>SSE à 10 ans :</u> 0-1 facteur : 38 % 2-3 facteurs : 23 % ≥ 4 facteurs : 7 %	<u>À 10 ans :</u> 0-1 facteur : 48 % 2-3 facteurs : 30 % ≥ 4 facteurs : 15 %
Moskowitz et coll. 2001 [395] (1994-1998) n = 65	Pts avec LH réfractaire ou récidivant (86 % ont reçu une AGCS)	- Échec < 12 mois après le Tx de 1 ^{ère} intention - Symptômes B avant la CT de sauvetage - Maladie extralymphatique à l'échec	<u>SSE à l'analyse (suivi médian : 43 mois)</u> 0-1 facteur : 83 % 2 facteurs : 27 % 3 facteurs : 10 % p < 0,001	<u>À l'analyse (suivi médian : 43 mois)</u> 0-1 facteur : 90 % 2 facteurs : 57 % 3 facteurs : 25 % p < 0,001

AGCS : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques; CT : chimiothérapie; CTHD : chimiothérapie à haute dose; F : femmes; H : hommes; Hb : concentration de l'hémoglobine; IPS : International Prognostic Factors; LH : lymphome de Hodgkin; MO : moelle osseuse; n.d. : non disponible; RC : réponse complète; SSP : survie sans progression; SG : survie globale; TDM : tomographie par émission de positrons; Tx : traitement.

- CT de sauvetage administrée selon le nombre de facteurs de risque de Moskowitz et coll. 2001 en présence (voir dans tableau), si 0-1 facteur : ICE x 1 cycle et aICE x 1 cycle; si 2 facteurs : aICE x 2 cycles. Les patients dont la maladie était encore TEP+ recevaient ensuite 2 cycles de GVD. Les patients présentant une réponse complète, partielle ou minimale étaient admissibles à la CTHD/AGCS.
- Facteurs IPS : albumine < 40 g/dl, hémoglobine < 105 g/l, sexe masculin, âge ≥ 45 ans, stade IV, leucocytose (≥ 15 x 10⁹/l) et lymphocytopénie (< 0,6 x 10⁹/l et/ou < 8 % du compte total de leucocytes.

RÉSULTATS DE LA CTHD/AGCS EN FONCTION DE LA RÉPONSE À LA CHIMIOTHÉRAPIE DE SAUVETAGE

Comme il a été mentionné à la sous-section précédente, la réponse à la chimiothérapie de sauvetage est le facteur le plus robuste pour prédire l'issue du traitement par CTHD/AGCS. Au Québec, la conduite médicale dans ce contexte repose largement sur ce paramètre (rencontre de consensus). S'il est clair que tous les cliniciens consultés procéderaient à la CTHD/AGCS en présence d'une bonne réponse à la chimiothérapie de sauvetage chez un patient admissible, le seuil de réponse à partir duquel les cliniciens jugent que l'AGCS ne serait pas indiquée n'est pas aussi bien défini. Le tableau qui suit présente les résultats de quelques études, parmi les plus récentes, qui ont rapporté des données en fonction de la réponse à la chimiothérapie de sauvetage (pré-CTHD/AGCS). Ces résultats démontrent l'importance d'obtenir la meilleure réponse possible avec la chimiothérapie de sauvetage. Toutefois, même en présence d'une réponse sous-optimale (< réponse partielle à la TDM ou TEP+), la CTHD/AGCS a permis d'obtenir, après un suivi de 2 à 5 ans, des taux de survie sans progression qui varient entre 17 % et 50 %, et des taux de survie globale se situant entre 31 % et 73 %. Par ailleurs, certains experts sont favorables à offrir la CTHD/AGCS aux patients dont la maladie est réfractaire à la chimiothérapie de sauvetage afin de leur donner les meilleures possibilités de survie. En cas d'échec, ces patients seront admissibles à recevoir le brentuximab védotine (rencontre de consensus).

Résultats oncologiques en fonction de la réponse à la chimiothérapie de sauvetage obtenue chez des patients atteints d'un LH réfractaire ou récidivant traités par CTHD/AGCS

Étude	n	Temps de suivi	Type de réponse	Survie sans progression		Survie globale	
Moskowitz et coll. 2015 [389]	45	2 ans	TEP/TDM- TEP/TDM+	91 % 46 %	p = 0,007	n.d.	s.o.
Cocorocchio et coll. 2013 [390]	97	5 ans	TEP(/TDM)- TEP(/TDM)+	79 % 43 %	p < 0,01	92 % 43 %	p < 0,01
			TDM – RC/RCnc	81 %	p < 0,01	85 %	p < 0,01
			TDM – RP	56 %		65 %	
			TDM – MS ou MP	29 %		43 %	
Devillier et coll. 2012 [391]	111	5 ans	TEP/TDM- TEP/TDM+	79 % 23 %	p < 0,001	90 % 55 %	p = 0,001
Mocikova et coll. 2011 [392]	76	2 ans	TEP(/TDM)- TEP(/TDM)+	73 % 36 %	p = 0,01	90 % 61 %	p = 0,009
Smeltzer et coll. 2011 [417]	46	3 ans	TEP(/TDM)- TEP(/TDM)+	82 % ¹ 41 % ¹	p = 0,02	91 % 64 %	p = 0,08
Puig et coll. 2010 [387]	157	3 ans	TDM – RC ou RP	61 %	p = 0,18	87 %	p = 0,032
			TDM – MS	50 %		73 %	
Viviani et coll. 2010 [413]	82	10 ans	TDM – RC TDM – ≤ RP	56 % 44 %	p = 0,02	68 % 47 %	p = 0,009
Gopal et coll. 2008 [418]	64	5 ans	TDM – < RP	17 %	s.o.	31 %	s.o.
Majhail et coll. 2006 [406]	141	5 ans	TDM – RC	62 %	p < 0,01	63 %	p = 0,09
			TDM – ≤ RP	34 %		47 %	
Czyz et coll. 2004 [401]	341	5 ans	TDM – RC		s.o.	77 %	p < 0,001
			TDM – RP	n.d.		71 %	
			TDM – < RP			33 %	

MP : maladie progressive; MS : maladie stable; n.d. : non disponible; RC : réponse complète; RCnc : réponse complète non confirmée; RP : réponse partielle; s.o. : sans objet; TDM : tomographie par émission de positrons.

1. Survie sans événement.

Résultats en caractères gras : résultats statistiquement significatifs.

CHOIX DU PROTOCOLE DE CHIMIOTHÉRAPIE DE SAUVETAGE

L'obtention d'une bonne réponse au traitement de sauvetage est associée à de meilleurs résultats avec le traitement CTHD/AGCS. **Plusieurs protocoles de chimiothérapie peuvent être utilisés en traitement de sauvetage, mais aucune comparaison directe de ces options n'a été faite, et donc aucun protocole n'est reconnu comme supérieur.** Le tableau qui suit indique des taux de réponse objective, variant entre 62 % et 89 %, qui ont été obtenus avec certaines polychimiothérapies couramment utilisées, mais ces dernières sont généralement très toxiques. Il est à noter que les trois études qui ont adopté une stratégie de chimiothérapie complémentaire dans le cas d'une réponse sous-optimale au premier traitement de sauvetage ont permis d'obtenir des taux de réponse complète de l'ordre de 65 % à 77 % [388, 389, 419]. À titre indicatif, les taux de réponse complète obtenus avec les protocoles de chimiothérapie de sauvetage conventionnels ont varié entre 21 % et 54 % (tableau ci-dessous), et les résultats de contrôle de la maladie et de survie concordent avec ces taux de réponse (voir section [CTHD/AGCS : Résultats récents](#)). L'interprétation de ces résultats doit toutefois être prudente, puisque les comparaisons sont indirectes. **Au Québec, le protocole GDP est utilisé par près des deux tiers des experts consultés (rencontre de consensus). Les autres protocoles préconisés sont surtout l'ESHAP et l'ICE.**

Certains cliniciens seraient enclins à prescrire le BV, s'il était disponible, aux patients dont la réponse à la chimiothérapie de sauvetage est sous-optimale, dans le but d'obtenir une meilleure réponse avant de procéder à la CTHD/AGCS. Toutefois, peu de données sont disponibles quant à l'utilisation du BV spécifiquement dans ce contexte. Deux petites études rétrospectives ont

évalué l'efficacité du BV à convertir une réponse TEP+ postchimiothérapie de sauvetage en une réponse métabolique complète [420, 421]. Après l'administration d'un nombre médian de 4 cycles de BV, une telle conversion (TEP- : Deauville ≤ 2) a été obtenue chez 9 des 30 patients (30 %) de l'étude de Zinzani et coll. et chez 8 des 15 patients (53 %) de l'étude d'Onishi et coll. Par ailleurs, deux études récentes (2015) ont aussi évalué le BV comme premier traitement de sauvetage, avec la possibilité de recevoir une chimiothérapie complémentaire par la suite en fonction de la réponse obtenue avec le BV (tableau ci-dessous; [389, 419]). Un avantage de cette approche est qu'elle évite la chimiothérapie de sauvetage et les toxicités qui en découlent dans les cas où la réponse avec le BV est suffisante pour procéder directement à la CTHD/AGCS. Le BV n'a toutefois pas encore fait l'objet d'une évaluation par Santé Canada dans ces indications pré-AGCS.

Taux de réponse et toxicités associées aux traitements systémiques de sauvetage chez les patients atteints d'un LH réfractaire ou récidivant (en ordre alphabétique des traitements systémiques)

Étude	n	Tx de sauvetage	Nombre de cycles de Tx	RO	RC	Décès associé au Tx de sauvetage	Principales toxicités de grades 3-4
Chen et coll. 2015 [419]*	37	BV Si RP : CT ¹ optionnelle Si MS ou MP : CT obligatoire	BV : 2-4	Post-BV : 68 % Pré-CTHD/AGCS : 89 %	Post-BV : 35 % Pré-CTHD/AGCS : 65 %	1 pt Cause n.d.	BV : Lymphopénie : 6 % Neutropénie : 5 % Rash : 5 % Prurit : 3 % Syndrome de lyse tumorale : 3 % AST et créatinine élevée : 3 % chacun
Moskowitz et coll. 2015 [389]*	45	BV Si TEP/TDM+ post-BV : aICE	2 chacune	n.d.	Post-BV : TEP/TDM ⁻² : 27 % Pré-CTHD/AGCS : TEP/TDM ⁻² : 76 %	0	BV : Hyperglycémie : 4 % Hypoglycémie : 4 % Hypocalcémie : 4 % Nausées : 2 %
Josting et coll. 2002 [422]*	102	DHAP	2	89 %	21 %	0	Thrombocytopénie : 69 % Leucocytopénie : 68 % Nausées/vomissements : 26 % Anémie : 16,5 %
Akhtar et coll. 2013 [415]	141	ESHAP (94 %)	2-3	TEP/TDM : 100 % TDM : 92 %	TEP/TDM : 46 % TDM : 21 %	n.d.	n.d.
Apricio et coll. 1999 [423]*	22	ESHAP	3	73 %	41 %	1 pt Choc septique	Myélotoxicité : 59 % Neutropénie : 32 % Thrombocytopénie : 32 % Mucosite/diarrhée : 32 % Anémie : 27 %
Kuruvilla et coll. 2005 [424]	34	GDP	2	62 %	9 %	0	n.d.

Taux de réponse et toxicités associées aux traitements systémiques de sauvetage chez les patients atteints d'un LH réfractaire ou récidivant (en ordre alphabétique des traitements systémiques) (suite)

Étude	n	Tx de sauvetage	Nombre de cycles de Tx	RO	RC	Décès associé au Tx de sauvetage	Principales toxicités de grades 3-4
Bartlett et coll. 2007 [394]*	51	GVD	≥ 2 ad 6	65 %	20 %	1 pt Détresse respiratoire	Toxicité maximale grade 3 ou 4 : 84 % Neutropénie : 63 % Leucopénie : 33 % Stomatite/pharyngite : 23 % Thrombocytopénie : 14 % Infection : 10 % Transfusion d'érythrocytes : 9 % Transfusion de plaquettes : 2 %
Moskowitz et coll. 2012 [388]*	97	Selon risque ³ : 0-1 : 1 x ICE + 1 x aICE 2 : 2 x aICE Si TEP+ post-CT : GVD x 2 cycles	2-4	n.d.	TEP : 77 %	1 pt Mort subite	ICE/aICE/GVD, par cycle : Neutropénie fébrile : 5 %/16 %/0 % Infection/thrombose liée à cathéter : 2 %/6 %/0 %
Moskowitz et coll. 2001 [395]	65	ICE	2	85 %	26 %	0	Septicémie associée à une neutropénie (n = 1) Toxicités hématologiques n.d.
Santoro et coll. 2007 [393]	91	IGEV	4	81 %	54 %	0	Neutropénie : 33,4 % des Tx Thrombocytopénie : 20,1 % des Tx Anémie : 18,2 % des Tx Transfusion d'érythrocytes : 8 % des Tx Transfusion de plaquettes : 4,8 % des Tx Infections : 3,5 % des Tx
Kuruvilla et coll. 2005 [424]	34	Mini-BEAM	2	68 %	21 %	0	n.d.

Taux de réponse et toxicités associées aux traitements systémiques de sauvetage chez les patients atteints d'un LH réfractaire ou récidivant (en ordre alphabétique des traitements systémiques) (suite)

Étude	n	Tx de sauvetage	Nombre de cycles de Tx	RO	RC	Décès associé au Tx de sauvetage	Principales toxicités de grades 3-4
Colwill et coll. 1995 [425]	44	Mini-BEAM	2	84 %	32 %	0	Neutropénie < 0,5 x 10 ⁹ /l : 94 % Neutropénie < 1 x 10 ⁹ /l : 100 % Fièvre requérant antibiotiques IV : 54 % Transfusion d'érythrocytes : 84 % des cycles administrés Transfusion de plaquettes : 98 % des cycles administrés
Martin et coll. 2001	55	Mini-BEAM	1-4, ad réponse maximale	84 %	51 %	1 pt Septicémie	Neutropénie < 0,5 x 10 ⁹ /l : 86 % Fièvre requérant antibiotiques IV : 61 % Transfusion d'érythrocytes : 83 % des pts Transfusion de plaquettes : 60 % des pts

AST : aspartate aminotransférase; BV : brentuximab védotine; CT : chimiothérapie; DHAP : dexaméthasone, cisplatine et cytarabine; ESHAP : étoposide, méthylprednisolone, cytarabine et cisplatine; GDP : gemcitabine, dexaméthasone et cisplatine; GVD : gemcitabine, vinorelbine et doxorubicine liposomale pégylée; aICE : ICE intensifié (*augmented* ICE); ICE : ifosfamide, carboplatine et étoposide; IGEV : ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine et prednisolone; IV : voie intraveineuse; LH : lymphome de Hodgkin; Mini-BEAM : carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan; n.d. : non disponible; pt : patient; RC : réponse complète; RO : réponse objective (réponse complète + réponse partielle); s.o. : sans objet; Tx : traitement.

*Étude prospective.

1. CT de sauvetage au choix du clinicien. Information non disponible.

2. TEP- : score de Deauville 1 ou 2.

3. Facteurs de risque de Moskowitz et coll. [395] : rémission < 1 an, symptômes B et atteinte extralymphatique.

INDICATION DE LA RADIOTHÉRAPIE EN TRAITEMENT DE SAUVETAGE

Bien que la radiothérapie ait été utilisée en péri-CTHD/AGCS dans plusieurs études, aucune preuve directe d'un éventuel bénéfice de cette option n'est disponible pour le traitement du LH. Au Québec, après un échec au traitement de première intention, la radiothérapie est envisagée dans trois situations cliniques, soit 1) lorsque la récurrence est localisée et tardive, elle peut être considérée comme seul traitement; 2) après l'AGCS, en consolidation sur une masse initialement *bulky* (> 5 cm) ; ou 3) dans le cas d'un échec à la CTHD/AGCS (masse résiduelle ou récidivante). Les antécédents de radiothérapie et la localisation du site à irradier sont des facteurs à considérer dans la prise de décision.

Selon l'étude de Josting et coll., publiée en 2005, la radiothérapie seule en traitement de sauvetage chez des patients atteints d'un LH réfractaire ou récidivant permet d'obtenir une réponse complète chez 77 % des patients [426]. Cela se traduit toutefois en taux d'absence d'échec et de survie globale à 5 ans de 28 % et 51 %, respectivement. Les patients les plus susceptibles de bénéficier de la radiothérapie seule sont ceux ne présentant pas de symptômes B (survie à 5 ans, présence : 8 % contre absence : 57 %) et ceux de stade précoce à l'échec (survie globale à 5 ans, stade I : 68 %, stade II : 42 % et stades III-IV : 27 %). Ces résultats suggèrent que la radiothérapie offre une certaine efficacité en elle-même, mais dans la pratique actuelle, elle est rarement utilisée seule en traitement de sauvetage.

La plupart des études récentes répertoriées portant sur la CTHD/AGCS en traitement de sauvetage du LH (section [CTHD/AGCS : Résultats récents](#)) mentionnent que la radiothérapie est considérée en complément à l'AGCS dans certaines situations cliniques. Ces situations sont essentiellement les suivantes : avant l'AGCS, sur une masse résiduelle en postchimiothérapie de sauvetage [388, 392, 427], sur une masse initialement *bulky* [388] ou après l'AGCS, sur une masse résiduelle [383, 392], sur une masse initialement *bulky* [387] ou lors d'une récurrence localisée [387]. Toutefois, le devis de ces études ne permet pas de déterminer si la radiothérapie a apporté un bénéfice aux patients. Dans la pratique québécoise, la radiothérapie n'est pratiquement jamais utilisée avant l'AGCS. Cela permet notamment de ne pas retarder la greffe, mais aussi, dans certains cas, d'améliorer l'histogramme dose-volume d'irradiation. Le tableau suivant présente les études les plus récentes ayant évalué plus spécifiquement l'effet de différentes indications de radiothérapie en traitement de sauvetage.

Principaux résultats des études rétrospectives récentes ayant évalué spécifiquement l'efficacité de la radiothérapie en traitement de sauvetage lorsqu'une CTHD/AGCS est utilisée

Étude (suivi médian)	Période de traitement	n (RT/total)	Indication typique de la RT ¹	RT et dose médiane (étendue)	Contrôle de la maladie	Survie
Goda et coll. 2012 [428] (31,3 mois)	1986-2006	56/56	À l'échec post-AGCS (+ CT chez 39 %)	IFRT (75 %) ou EFRT (25 %) 35 Gy (8-40,3)	SSP à 2 ans : 16 % SSP locale ² à 2 ans : 65 % SSP systémique à 2 ans : 17 %	SG à 5 ans : 29 %
Biswas et coll. 2012 [429] (2,41 ans)	1993-2003	32/62	- Maladie résiduelle post-AGCS - Post-AGCS si masse <i>bulky</i> ³ avant Tx de sauvetage	IFRT 30,6 Gy (6-44,2)	n.d.	<u>RT+ vs RT-, à 3 ans</u> SG : 70 % vs 40 %, p = 0,05 ⁴ SSLH : 82 % vs 58 %, p = 0,08 ³
Kahn et coll. 2011 [430] (63,5 mois) <i>Étude cas témoins appariés</i> , aucune RT antérieure au sauvetage	1995-2008	46/92	- Péri-AGCS, ≤ 2 mois avant ou après, indications non précisées (sur sites à risque)	IFRT 30 Gy (21-45)	<u>RT+ vs RT- à l'analyse</u> SSM, pop. générale : 78 % vs 63 %, p = 0,204 SSM, non <i>bulky</i> : 94 % vs 67 %, p = n.d. SSM, bulky (> 5 cm) : p = 0,032 (En faveur de la RT)	<u>RT+ vs RT- à l'analyse</u> SG, pop. générale : p = 0,626 SG, bulky (> 5 cm) : p = 0,97
Wendland et coll. 2007 [431] (RT+ : 1,1 an, RT- : 2,4) ⁵	1988-2003	21/65	Péri-AGCS, ≤ 6 mois avant ou après, indications non précisées	28,8 Gy (21-43,2)	SSP à 5 ans : 69 % vs 61 %, p = 0,83	<u>RT+ vs RT- à 5 ans</u> SG : 73 % vs 56 %, p = 0,16 SSLH : 73 % vs 60 %, p = 0,26

AGCS : autogreffe de cellules souches; CT : chimiothérapie; EFRT : *extended-field radiotherapy*; IFRT : *involved-field radiotherapy*; n.d. : non disponible; pop. : population; RT : radiothérapie; SG : survie globale; SSLH : survie spécifique au lymphome de Hodgkin; SSM : survie sans maladie; SSP : survie sans progression; Tx : traitement; vs : versus.

1. Bien que la RT ait été typiquement administrée dans ces situations cliniques, la décision n'était généralement pas déterminée par protocole, mais plutôt laissée à la discrétion du médecin traitant.

2. Local : dans le champ de la RT de sauvetage.

3. *Bulky* non défini.

4. Effet perdu après un temps de suivi plus long; données non disponibles, sauf les valeurs p; SG : p = 0,18 et SSLH : p = 0,38.

5. Valeurs rapportées différentes dans le corps de l'article et dans l'abrégé. Les valeurs rapportées sont celles trouvées dans le corps de l'article. Celles de l'abrégé sont respectivement 1,8 an et 3,4 ans. Résultat en caractères gras : résultat statistiquement significatif.

Ces petites études sont toutes rétrospectives et de faible niveau de données probantes. En plus des biais inhérents associés au type de devis, les groupes différaient à tout le moins par la présence des critères selon lesquels une radiothérapie était envisagée (p. ex. masse résiduelle ou *bulky*). Ces facteurs étant associés à un mauvais pronostic, il est vraisemblable que les patients qui avaient reçu une radiothérapie avaient initialement un moins bon pronostic que ceux qui n'en avaient pas reçu. De plus, les situations cliniques dans lesquelles la radiothérapie était administrée n'étaient pas toujours clairement définies [430, 431].

Dans les populations globales étudiées, la radiothérapie n'a pas été associée à un gain significatif de contrôle de la maladie ni de la survie (tableau ci-dessus). Notamment, les différences appréciables de taux de survie en faveur de la radiothérapie dans les études de Biswas et coll. et de Wendland et coll. n'ont pas été statistiquement significatives [429, 431]. Toutefois, Biswas et coll. ont rapporté que les patients traités par radiothérapie ont eu moins d'échecs locaux que ceux qui n'ont pas reçu de radiothérapie ($p = 0,03$), résultat compatible avec le taux de survie sans échec local relativement élevé obtenu par Goda et coll. [428, 429]. Ces derniers ont rapporté une plus grande proportion d'échecs à l'extérieur du champ de la radiothérapie qu'à l'intérieur de ce champ [428]. Par ailleurs, Khan et coll. ont identifié l'IFRT comme facteur pronostique indépendant de survie sans maladie (HR = 0,357 [IC 95 % : 0,139-0,914], $p = 0,032$) et ils ont rapporté que la radiothérapie a été significativement associée à un avantage de survie sans maladie dans le sous-groupe de patients présentant une masse

bulky > 5 cm [430]. Ils ne précisent toutefois pas dans quelles indications la radiothérapie était utilisée.

Un cancer secondaire s'est développé chez 5 patients dans l'étude de Biswas et coll. [429]. Parmi ceux-ci, 4 patients n'avaient pas reçu une radiothérapie en sauvetage, mais en traitement initial. Khan et coll. ont rapporté 3 décès liés au traitement dans le groupe traité par radiothérapie (causes : pneumonite; fistule broncho-œsophagienne et progression de la maladie; myélosuppression induite par la chimiothérapie) [430].

La pratique d'utiliser la radiothérapie dans un contexte d'AGCS lorsqu'une masse *bulky* > 5 cm est présente initialement est aussi une extrapolation de l'étude *randomisée* du groupe Parma qui a montré la supériorité de l'AGCS par rapport à la chimiothérapie conventionnelle chez les patients récidivant d'un lymphome non hodgkinien et dont la maladie était sensible à la chimiothérapie de sauvetage; dans cette étude, les patients qui présentaient une masse *bulky* > 5 cm recevaient une radiothérapie de consolidation [432].

INDICATION DU BRENTUXIMAB VÉDOTINE

Le brentuximab védotine (BV) est un agent antimitotique conjugué à un anticorps dirigé contre le CD30, un récepteur de facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) exprimé de manière aberrante à la surface des cellules tumorales (Reed-Sternberg) du LH classique [433-435]. Les cellules tumorales du LH nodulaire à prédominance lymphocytaire n'expriment pas le CD30 [227]. **Les données probantes issues d'études de phase I et II à 1 bras et d'études rétrospectives ont démontré**

l'efficacité du BV pour le traitement de sauvetage des patients atteint d'un LH classique CD30+ réfractaire ou récidivant, à tous le moins à la suite d'un échec à l'AGCS. Le BV post-AGCS semble notamment induire une rémission durable chez un sous-ensemble de ces patients. Les experts du Québec consultés préconisent l'utilisation du BV dans la grande majorité des cas à la suite d'un échec de l'AGCS (rencontre de consensus). Les données concernant le LH récidivant ou réfractaire chez les patients non admissibles à l'AGCS⁵² sont immatures et insuffisantes pour tirer des conclusions, mais elles soulèvent néanmoins la possibilité que l'activité antitumorale du BV ne serait pas limitée uniquement aux patients chez qui l'AGCS a échoué. Les experts privilégieraient aussi l'utilisation du BV chez la plupart des patients pour lesquels ≥ 2 schémas de chimiothérapie ont échoué et qui ne sont pas admissibles à l'AGCS si cette indication de traitement était reconnue. Présentement, ce sont plutôt les protocoles de chimiothérapie de sauvetage qui sont utilisés pour ces patients.

Sous-sections de cette partie :

Brentuximab védotine dans le cas d'un échec de l'AGCS

Brentuximab védotine dans le cas d'un échec de ≥ 2 lignes de traitement chez les patients non admissibles à l'AGCS

Recommandations des guides de pratique et consensus d'experts

52 Patients ayant décliné ou non admissibles à l'AGCS en raison d'une maladie chimioréfractaire (absence de réponse au traitement de sauvetage), d'un âge avancé, de comorbidités, de l'impossibilité de récolter les cellules souches requises pour la procédure, ou pour des raisons personnelles ou religieuses.

Brentuximab védotine dans le cas d'un échec de l'AGCS

Les données concernant l'efficacité du BV pour le traitement des patients ayant une récurrence après une AGCS sont présentées dans le tableau suivant. Les patients de ces études avaient préalablement reçu entre 1 et 13 schémas de chimiothérapies et 60 % à 66 % d'entre eux avaient reçu une radiothérapie [436-439]. Tous les patients de l'étude pivot de phase II SG035-0003 avaient subi ≥ 1 AGCS, mais aucun n'avait eu d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avant de participer à l'étude [436]. En revanche, 12 % à 32 % des patients des autres études avaient été jugés non admissibles à l'AGCS ou l'avaient déclinée, et chez 0 % à 4,6 % des patients, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avaient échoué auparavant [437-439].

Dans l'étude pivot, le délai médian avant l'obtention d'une réponse objective a été de 5,7 semaines, tandis que le délai médian avant l'obtention d'une réponse complète a été de 12 semaines [440]. Après un suivi médian de 53 mois, 12 % des patients ont maintenu une réponse complète post-BV sans avoir recours à un traitement subséquent (allogreffe). L'étude pivot et l'étude rétrospective de Zinzani et coll. ont rapporté que 6 % et 14 % des patients, respectivement, ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à la suite du traitement avec le BV. Les neuropathies sensorielles périphériques ont été les effets indésirables les plus notables chez les patients traités avec le BV, mais elles étaient plus fréquemment de grade 1 ou 2.

Études ayant évalué l'utilisation du BV pour le traitement de sauvetage du LH classique dans le cas d'une rechute post-AGCS

Étude	Patients	Modalités d'administration du BV	Réponse, contrôle tumoral et survie	Principales formes de toxicités
Phase II				
Younes et coll., 2012 [436] mise à jour : Gopal et coll., 2015 [440] Étude pivot SG035-0003 Suivi médian : 33 mois n = 102	LH classique réfractaire ou récidivant, après un échec de l'AGCS	1,8 mg/kg, aux 3 semaines (max. 16 cycles)	*RO : 75 %, durée médiane 11,2 mois RC : 34 %, durée médiane non atteinte SSP médiane : 9,3 mois SG médiane : 40,5 mois SG à 3 ans : 47 % <u>Sous-groupe en RC post-BV</u> SSP à 3 ans : 58 % SG à 3 ans : 73 % SP et SG médianes non atteintes	<u>Grades 3-4</u> Neutropénie : 20 % Neuropathie sensorielle : 8 % Thrombocytopénie : 8 % Anémie : 6 %
Phase I				
Fanale et coll., 2012 [437] Étude SG035-0002 Suivi médian : 45 semaines n = 44 (échec AGCS : 30)	LH classique (n = 38), LAGC systémique ou autre lymphome T CD30+ Maladie réfractaire ou récidivante Patients ayant subi ou non une AGCS	0,4 – 1,4 mg/kg (escalade de dose), 3 doses hebdomadaires par cycle de 28 jours (max. 12 cycles) *DMT : 1,2 mg/kg	<u>LH</u> RO/RC : 54 %/29 % Tous diagnostics SSP médiane : 28,7 semaines SG médiane : non atteinte	<u>Grades 3-4</u> Neuropathie sensorielle : 14 % Anémie : 9 % Neutropénie : 7 % Neuropathie motrice : 7 % Hyperglycémie : 5 % Diarrhée : 5 % Vomissements : 5 %
Younes et coll., 2010 [438] Étude SG035-0001 Suivi médian : n.d. n = 45 (échec AGCS : 33)	LH classique (n = 42), LAGC systémique ou autre lymphome T CD30+ Maladie réfractaire ou récidivante Patients ayant subi ou non une AGCS	0,1 – 3,6 mg/kg, aux 3 semaines (escalade de dose) *DMT : 1,8 mg/kg	RO : 38 %, durée médiane 17,3 mois RC : 24 % SSP médiane : 5,9 mois <u>1,8 mg/kg</u> RO : 50 %	<u>Tous grades</u> Fatigue : 36 % Fièvre : 33 % (grade 3-4 : 7 %) Neuropathies : 22 % Diarrhée : 22 % Nausées : 22 % Neutropénie : 22 % (grade 3 : 7 %)

Études ayant évalué l'utilisation du BV pour le traitement de sauvetage du LH classique dans le cas d'une rechute post-AGCS (suite)

Étude	Patients	Modalités d'administration du BV	Réponse, contrôle tumoral et survie	Principales formes de toxicités
<i>Rétrospective</i>				
Zinzani et coll., 2013 [439] PAC en Italie Suivi médian : 13,2 mois n = 65 (échec AGCS : 57)	LH classique réfractaire ou récidivant après l'AGCS, ou après ≥ 2 CT (non admissible à l'AGCS)	1,8 mg/kg, aux 3 semaines (max. 16 cycles)	*RO : 70,7 % RC : 21,5 % SSP à 19,4 mois : 24,2 % SSP médiane : 6,8 mois SG à 20 mois : 73,8 % SG médiane : non atteinte	<u>Grades 3-4</u> Neuropathie sensorielle : 8 % Neutropénie : 5 % Thrombocytopénie : 5 % Diabète : 1,5 % Aspergillose : 1,5 %

AGCS : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques; BV : brentuximab védotine; CT : chimiothérapie; DMT : dose maximale tolérée; LAGC : lymphome anaplasique à grandes cellules; LH : lymphome de Hodgkin; n.d. : non disponible; PAC : programme d'accès par compassion; RC : réponse complète; RO : réponse objective; SSP : survie sans progression; SG : survie globale; vs : versus.
*Objectif primaire de l'étude

La méta-analyse de Bonthapally et coll. a comparé les données pseudo-individuelles reconstruites⁵³ de survie globale obtenues avec le BV après un échec de l'AGCS chez les patients de l'étude de phase II pivot SG035-003 (Younes et coll., 2012; tableau ci-dessus) par rapport à d'autres traitements de sauvetage⁵⁴ du LH réfractaire ou récidivant post-AGCS évalués dans le cadre de 40 études prospectives à un bras ou rétrospectives (n = 2 518) [441]. Ces études comptaient de 52 % à 100 % de patients ayant reçu ≥ 1 AGCS, l'effectif variait entre 21 et 285 patients et ceux-ci avaient reçu ≤ 2 à 5 schémas de chimiothérapie avant de recevoir le traitement évalué. Selon l'analyse de régression quantile principale de la méta-analyse, la survie globale médiane des patients de l'étude pivot traités avec le BV a été significativement plus longue que celle des patients traités avec la chimiothérapie, l'allogreffe ou tout autre traitement (BV : 40,5 mois contre chimiothérapie : 23,0 mois, $p < 0,0001$; allogreffe : 27,9 mois, $p < 0,0001$; tout autre traitement : 23,9 mois, $p < 0,0037$). Lorsque seules les études dans lesquelles 100 % des patients avaient reçu une AGCS étaient considérées (n = 662), le BV a prolongé significativement la survie globale médiane par rapport à la chimiothérapie et à tout autre traitement, mais pas par rapport à l'allogreffe (BV : 40,5 mois contre chimiothérapie : 28,1 mois, $p < 0,0001$; allogreffe : 31,1 mois, $p > 0,05$; tout autre traitement : 34,1 mois, $p = 0,0018$). Toutefois, cette méta-analyse ne permet pas de tirer des conclusions

définitives quant au bénéfice de survie du BV par rapport à d'autres traitements de sauvetage pour les patients chez qui l'AGCS a échoué, car les résultats sont issus de la comparaison indirecte d'études à un bras dont les périodes de suivi sont parfois courtes ou les données de survie, immatures. De plus, les auteurs ont noté une hétérogénéité importante des données relatives à la survie au sein des catégories de traitement évaluées (intervalle de confiance large). Enfin, les résultats n'ont pas été ajustés pour tenir compte des disparités entre les modalités de traitement et les caractéristiques de base des patients des différentes études.

Brentuximab védotine dans le cas d'un échec de ≥ 2 lignes de traitement chez les patients non admissibles à l'AGCS

Très peu d'études ont évalué l'utilisation du BV pour le traitement des patients atteints d'un LH classique réfractaire ou récidivant après ≥ 2 schémas de chimiothérapie et qui ne pouvaient pas recourir à une AGCS en raison d'une maladie chimioréfractaire ou pour d'autres raisons⁵⁵ (tableau suivant). Ces études sont toutes rétrospectives, elles comptent peu de patients dont les caractéristiques ne sont pas toujours suffisamment détaillées (n = 10 à 20) et elles présentent des données immatures, puisque leur suivi médian est de ≤ 20 mois (suivi non disponible pour Forero-Torres et coll.) [442-446]. Les patients avaient préalablement reçu entre 1 et 8 schémas de chimiothérapie, et 13 % à 45 % d'entre eux avaient reçu une radiothérapie. L'absence de réponse objective aux diverses chimiothérapies

53 Algorithme d'extrapolation des données individuelles de survie à partir des courbes d'estimation de survie de Kaplan-Meier.

54 Chimiothérapies conventionnelles ou expérimentales (8 études), allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (21 études) ou tout autre traitement (11 études : radiothérapie, immunothérapie, chimiothérapie de sauvetage et radiothérapie en modalités combinées, ou autres traitements mixtes).

55 Patients ayant décliné ou non admissibles à l'AGCS en raison d'un âge avancé, de comorbidités, de l'impossibilité de récolter les cellules souches requises pour la procédure, ou pour des raisons personnelles ou religieuses.

de sauvetage était la raison principale pour laquelle les patients n'avaient pas reçu d'AGCS (64 % à 100 %).

Dans l'étude d'Onishi et coll., 2 des 4 patients en réponse complète et 6 des 9 patients dont la maladie était stable après la chimiothérapie de sauvetage à base de platine ont obtenu une réponse complète au BV, mais aucun des 2 patients réfractaires à la chimiothérapie à base de platine (maladie progressive). En finalité, tous les patients ont reçu une AGCS, même si le statut de leur maladie était demeuré positif selon la TEP(/TDM) entre la fin du traitement avec le BV et le moment de la procédure. Après un suivi médian de 15,8 mois, le statut de progression et la survie globale post-AGCS ont été similaires entre les sous-groupes ayant obtenu un résultat de TEP(/TDM) négatif ou positif post-BV.

Dans l'étude de Sasse et coll., les 4 patients non candidats à l'AGCS en raison de leur âge avancé et de comorbidités ont tous obtenu et maintenu une réponse objective au BV (dont une réponse complète), et aucun effet indésirable n'a été rapporté [445]. Toutefois, au moment de l'analyse, ces patients recevaient le BV depuis seulement 1 à 5 mois. Forero-Torres et coll. ont rapporté le cas d'un patient de 76 ans non candidat à l'AGCS (récolte insuffisante de cellules souches) qui avait obtenu et maintenu une rémission complète post-BV (1,8 mg/kg) sans traitement subséquent (suivi de 3 ans) [446]. Les autres études n'ont pas stratifié les résultats en fonction des causes de non-admissibilité à la greffe.

Malgré les limitations méthodologiques mentionnées ci-dessus, les données rétrospectives disponibles soulèvent la possibilité que l'activité antitumorale du BV ne serait pas limitée aux patients chez qui l'AGCS

a échoué. Le BV permettrait potentiellement à un sous-ensemble de patients dont la maladie est réfractaire à certaines chimiothérapies de sauvetage d'obtenir une réponse suffisante pour procéder à une AGCS ou à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Toutefois, les données sont insuffisantes pour déterminer, comparativement à d'autres chimiothérapies de sauvetage ou à la radiothérapie administrées à ce stade de la maladie, si le BV permettait d'une part à davantage de patients d'envisager une AGCS (ou une allogreffe) et si, d'autre part, l'obtention d'une réponse complète au BV améliore significativement l'issue à long-terme de l'AGCS (ou de l'allogreffe).

Études rétrospectives ayant évalué l'efficacité du BV pour le traitement du LH classique réfractaire ou récidivant après ≥ 2 schémas de CT chez les patients n'ayant pas reçu d'AGCS

Étude	Patients	Modalités d'administration du BV	Réponse, contrôle tumoral et survie	Principales formes de toxicités
Onishi et coll. 2015 [442] Suivi médian post-BV : 17,3 mois Suivi médian post-AGCS : 15,8 mois n = 15	LH classique réfractaire ou récidivant, TEP(/TDM)(+) (score de Deauville 4-5) après une CT de sauvetage à base de platines ¹ Patients n'ayant pas reçu d'AGCS	1,8 mg/kg de BV aux 3 semaines Consolidation post-BV : - TEP(/TDM)(-) : AGCS - TEP(/TDM)(+) : AGCS ou CT de sauvetage + AGCS	*TEP(/TDM)(-) post-BV : 8/15 pts (53 %) <u>TEP(/TDM)(-) vs TEP(/TDM)(+) post-BV</u> MS ou mieux post-AGCS à l'analyse : 88 % vs 71 % SG post-AGCS à l'analyse : 100 % vs 86 %	Neuropathie, grades ≥ 2 : 1 pt
Garciaz et coll. 2014 [443] PAC en France Suivi médian : 13 mois n = 24 (≥ 2CT, sans AGCS : 10)	LH classique réfractaire à ≥ 2 CT (n'ayant pas reçu d'AGCS ou d'allogreffe) ou récidivant après l'AGCS et/ou l'allogreffe	1,8 mg/kg de BV aux 3 semaines	≥ 2 CT (sans AGCS) vs AGCS/allogreffe RO : 5/10 vs 11/14 pts (50 % vs 79 %) RC : 5/10 vs 6/14 pts (50 % vs 43 %) SSP à l'analyse : 50 % vs 78 %, p = n.d. SG à l'analyse : 71 % vs 85 %, p = n.d. <u>AGCS et/ou allogreffe</u> Tous les pts en RO ou RC post-BV (16/24 pts) 0 rechute/décès (suivi médian 20 mois)	Neuropathie, grades 3 : 1 pt
Gibb et coll., 2013 [444] PAC au Royaume-Uni Suivi médian : 12,9 mois n = 24 (LH, sans AGCS : 12)	LH classique (n = 18), LAGC systémique ou autre lymphome T CD30+ Maladie réfractaire ou récidivante après ≥ 2 CT	1,8 mg/kg, aux 3 semaines (max. 16 cycles)	<u>LH, ≥ 2 CT (sans AGCS) vs AGCS</u> RO : 7/12 vs 5/6 pts (58 % vs 83 %) RC : 2/12 vs 1/6 pts (17 % vs 17 %) <u>Tous diagnostics</u> SSP médiane : 5,1 mois SG à l'analyse : 67 %	<u>Tous diagnostics, grades 3-4</u> Septicémie : 20,8 % Neuropathie : 12,5 % Occlusion intestinale subaiguë : 4,2 %

Études rétrospectives ayant évalué l'efficacité du BV pour le traitement du LH classique réfractaire ou récidivant après ≥ 2 schémas de CT chez les patients n'ayant pas reçu d'AGCS (suite)

Étude	Patients	Modalités d'administration du BV	Réponse, contrôle tumoral et survie	Principales formes de toxicités
Sasse et coll. 2013 [445] PAC du GHSG Suivi : ≤ 15 mois n = 14	LH classique réfractaire ou récidivant après ≥ 2 CT Patients non admissibles à l'AGCS	1,8 mg/kg de BV aux 3 semaines	RO : 10/14 pts (71 %) RC : 5/14 pts (34 %) SSP médiane : 9 mois SG à 12 mois : 10/14 pts (69 %) SG médiane non atteinte AGCS post-BV : 4 pts, tous en RC post-AGCS	<u>Tous grades</u> Neuropathie : 6 pts (grade 3-4 : 2 pts) Neutropénie, grades 3-4 : 4 pts Fatigue, grade 2 : 2 pts
Forero-Torres et coll., 2012 [446] Analyse post-hoc des études de phase I SG035-0001/0002 Suivi médian : n.d. n = 20	LH classique réfractaire ou récidivant Patients non admissible ou ayant décliné l'AGCS	Étude SG035-0001 (n = 10) : 0,1 – 3,6 mg/kg, aux 3 semaines (escalade de dose) Étude SG035-0002 (n = 10) : 0,4 – 1,4 mg/kg (escalade de dose), 3 doses hebdomadaires par cycle de 28 jours (max. 12 cycles)	RO : 6/20 pts (30 %) RC : 2/20 pts (10 %) AGCS post-BV : 3 pts <u>Patients en rémission continue à l'analyse</u> 5/6 pts toujours en RO (suivi 6,8 à 13,8 mois) 2/2 pts toujours en RC (suivi 10,7 à 13,8 mois)	Neuropathies, grades 1-2 : 45 % <u>Grade 3 (aucun grades 4-5)</u> Anémie : 15 % Vomissements : 10 % Déshydratation : 10 % Nausées : 5 % Diarrhée : 5 %

AGCS : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques; BV : brentuximab védotine; CT : chimiothérapie; DMT : dose maximale tolérée; LAGC : lymphome anaplasique à grandes cellules; LH : lymphome de Hodgkin; MP : maladie progressive; MS : maladie stable; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; PAC : programme d'accès par compassion; pt : patient; RC : réponse complète; RO : réponse objective; SSP : survie sans progression; SG : survie globale; TDM : tomodensitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons; vs : versus.

1. Les chimiothérapies de sauvetage à base de platines administrées étaient l'ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide) en association ou non avec le rituximab, le TEC (bendamustine, étoposide et carboplatine), le GCD (gemcitabine, carboplatine et dexaméthasone) et le DHAP (cisplatine, cytarabine à haute dose et dexaméthasone).

*Objectif primaire de l'étude

Recommandations des guides de pratique et consensus d'experts

L'INESSS a publié un avis d'ajout d'une indication du BV à la Liste – Établissement – médicaments d'exception pour le traitement des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin après échec d'une greffe de cellules souches autologue conditionnellement à l'instauration d'un suivi clinique [447]. Toutefois, l'INESSS n'a pas été en mesure d'évaluer la valeur thérapeutique du BV chez les patients qui n'étaient pas admissibles à l'AGCS faute de données cliniques d'un niveau de preuve adéquat [448]. Le NCCN recommande l'utilisation du brentuximab védotine dans le cas d'une récurrence à la suite d'une AGCS ou après l'échec de ≥ 2 chimiothérapies [41]. L'ESMO stipule que le BV peut être une option de traitement chez les patients qui subissent une rechute à la suite d'une AGCS [40]. L'ESMO indique aussi que le BV peut être considéré après de multiples rechutes chez les patients qui n'ont pas d'autres options de traitement, notamment ceux pour qui ≥ 2 traitements ont échoué et qui ne sont pas admissibles à l'AGCS.

THÉRAPIES ANTI-PD-1 POUR LE TRAITEMENT DU LH RÉFRACTAIRE OU RÉCIDIVANT APRÈS UNE AGCS ET/OU UN TRAITEMENT AVEC LE BRENTUXIMAB VÉDOTINE

Le nivolumab et le pembrolizumab, des anticorps monoclonaux anti-PD-1, permettent potentiellement de restaurer l'activité anti-tumorale des lymphocytes T infiltrants associés au LH en bloquant l'interaction entre le récepteur PD-1 et ses ligands PD-L exprimés par les cellules de Reed-Sternberg [449-451].

Deux études de phase I ont évalué l'innocuité et l'efficacité des médicaments anti-PD-1 nivolumab (étude CA209-039) et pembrolizumab (étude KEYNOTE013[LH]) pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant après une AGCS et/ou un traitement avec le brentuximab (tableau ci-dessous) [452-454]. Des taux de réponse objective de 65 % ou plus et de réponse complète de 16-17 % ont été obtenus. Après 24 semaines de suivi, la maladie de $\geq 69\%$ des patients n'avaient toujours pas progressé. Dans l'étude sur le nivolumab, le sous-groupe des patients ayant reçu une AGCS et du brentuximab antérieurement ($n = 15$) ont obtenu un taux de réponse objective similaire à celui de la cohorte complète (87 %), incluant une réponse complète chez 1 patient (7 %). Le traitement avec le nivolumab a permis à 5 patients de recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (22 %) et à un patient de recevoir une AGCS. À la suite du traitement avec le pembrolizumab, c'est 3 patients qui ont pu recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (10 %).

Une mise à jour de l'étude CA209-039 (nivolumab) a été présentée sous forme d'abrégié au congrès annuel de l'American Society of Hematology de 2015 (suivi médian : 83 semaines) [455]. On rapporte que le délai avant la réponse a été ≤ 16 semaines chez 15 des 20 patients répondants (75 %) et que la durée de la réponse pour 7 des 10 patients qui n'ont pas reçu de greffe a été ≥ 1 an. On fait aussi mention d'un patient chez qui une récurrence a été diagnostiquée 43 semaines après la cessation du nivolumab, et qui a obtenu une seconde réponse complète après un retraitement avec le nivolumab.

En ce qui a trait à l'innocuité, environ 20 % des patients ont souffert de toxicité de grade 3 dans les deux études. Aucune toxicité de grade 4 ou 5 n'a été observée.

Thérapies anti-PD-1 pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant après une AGCS et/ou un traitement avec le brentuximab védotine

Étude (suivi médian)	Médicament	n	Patients	Réponse	Survie sans progression	Toxicité (≥ 10 %)
Armand et coll. 2016 [453] Phase Ib KEYNOTE-013[LH] (17,6 mois)	Pembrolizumab	31	<u>Critères d'admissibilité principaux :</u> - ≥ 2 Tx antérieurs - MP avec BV - Rechute à une AGCS ou non admissible ou refus (reçue : 71 %)	RO : 65 % RC : 16 % DR > 24 sem : 70 %	24 sem : 69 % 52 sem : 46 %	Tous grades (97 %) : Hypothyroïdie (16 %) Nausées (13 %) Pneumonite (10 %) Grade 3 : 16 %
Ansell et coll. 2015 [452, 454] Phase I CA209-039 (40 sem, mise à jour: 83 sem)	Nivolumab	23	<u>Critères d'admissibilité principaux :</u> - ≥ 1 CT antérieure(s) <u>Tx antérieurs :</u> - ≥ 2 Tx systémiques : 100 % - AGCS : 78 % - Brentuximab reçu : 78 % - AGCS + brentuximab : 65 %	RO : 87 % RC* : 17 % DR > 1 an : 70 %	24 sem : 86 %	Tous grades (78 %) : Rash (22 %) ↓ plaquettes (17 %) Fatigue (13 %) Pyrexie (13 %) Diarrhée (13 %) Nausées (13 %) Prurit (13 %) Grade 3 : 22 %

↓ : diminution; AGCS : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques; BV : brentuximab védotine; CT : chimiothérapie; DR : durée de la réponse; MP: maladie progressive; RC : réponse complète; RO : réponse objective; sem : semaine; Tx: traitement.

TRAITEMENT DE SAUVETAGE DU LH NODULAIRE À PRÉDOMINANCE LYMPHOCYTAIRE (LHNPL)

Les données disponibles sur l'évolution du LHNPL à long terme mettent en évidence des taux de récurrence tardive relativement élevés et une propension à la transformation en lymphome non hodgkinien agressif. Ces caractéristiques distinctes du LHNPL soulignent l'importance de faire un suivi à long terme de ces patients et la nécessité de refaire une biopsie lorsqu'une récurrence est soupçonnée. Aucune étude de niveau élevé de données probantes n'a été réalisée en ce qui a trait au traitement de sauvetage du LHNPL. Au Québec, le traitement de sauvetage du LHNPL consiste à administrer une chimiothérapie de sauvetage, telle qu'utilisée pour le traitement du LH classique, en association avec du rituximab (rencontre de consensus).

Sous-sections de cette partie :

[Récidive et transformation](#)

[Chimiothérapie à haute dose \(CTHD\) et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques \(AGCS\)](#)

[Rituximab](#)

[Guides de pratique](#)

Récidive et transformation

Une grande étude rétrospective réalisée à partir de patients recrutés dans les études du GHSG HD4 à HD12⁵⁶ a montré que les résultats de contrôle de la maladie et de survie globale chez les patients atteints d'un LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL) étaient légèrement supérieurs à ceux des patients atteints d'un LH classique (suivi médian : 50 mois; absence d'échec au traitement, LHNPL vs LH classique : 88 % contre 82 %, $p = 0,0093$; survie globale : 96 % contre 92 %, $p = 0,0166$; $n = 394$ contre 7 904) [254]. Toutefois, il est à noter que toutes les caractéristiques pronostiques des patients étaient à l'avantage du groupe LHNPL, sauf pour ce qui est du sexe masculin, et que le suivi était relativement court. Après un temps de suivi plus long, des études rétrospectives rapportent des taux de récurrence plus élevés, soit de 21 % après un suivi médian de 6 ans et de 40 % à 44 % après un suivi médian de 10 à 13 ans ($n = 88$ à 219) [253, 456, 457]. À titre comparatif, Chisesi et coll. ont rapporté un taux de survie sans échec à 10 ans de 75 % chez des patients atteints d'un LH (toute histologie confondue) de stade avancé traités avec l'ABVD en association ou non avec la radiothérapie (étude HD9601) [132]. De plus, deux études ont rapporté des taux de récurrences multiples (≥ 2) de 5,5 % et 25 % après des suivis médians de 5,8 ans et 13 ans, respectivement [253, 456]. Contrairement au LH classique, le LHNPL montre aussi une propension à se transformer en lymphome non hodgkinien agressif, principalement en lymphome diffus à grandes cellules. Après un suivi médian de 6 à 10 ans,

⁵⁶ Ces études ont été menées entre 1988 et 2002. Elles ont évalué un nombre très divers de thérapies, autant chez des stades limités qu'avancés. Une proportion de 77 % des patients ont reçu des protocoles BEACOPP, avec ou sans radiothérapie.

des taux de transformation de 8 % à 14 % ont été rapportés (n = 88 à 164) [456-458]. Dans l'étude rétrospective de la BCCA publiée par Al-Mansour et coll. en 2010, les taux de transformation cumulatifs à 10 et 20 ans ont été estimés à 7 % et 30 %, respectivement [458]. Les auteurs ont identifié la présence d'une atteinte à la rate au moment du diagnostic comme facteur indépendant prédictif d'une transformation (HR = 4,18 [IC 95 % : 1,37-12,69], p = 0,012).

Chimiothérapie à haute dose (CTHD) et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AGCS)

Aucune étude prospective n'a évalué la CTHD/AGCS pour le traitement des patients atteints d'un LHNPL réfractaire ou récidivant. Les données probantes sur l'efficacité de la CTHD/AGCS chez ces patients sont restreintes à 2 études rétrospectives qui totalisent 43 patients (tableau suivant).

Les LHNPL réfractaires ou récidivants de ces cohortes ont été sensibles aux traitements de sauvetage (taux de réponse objective ≥ 85 %). Après un temps de suivi de 4 à 5 ans, les taux de contrôle de la maladie ont varié entre 69 % et 76 % et ceux de survie globale entre 76 % et 94 %. De plus, selon les données d'Akhtar et coll., l'utilisation du rituximab en association avec la chimiothérapie de sauvetage pourrait permettre un meilleur contrôle de la maladie. Karuturi et coll. ont aussi utilisé le rituximab chez une proportion assez importante de patients (54 %) et ils montrent des résultats de contrôle de la maladie et de survie globale appréciables. Toutefois, le devis et l'effectif restreint de ces études ne permettent pas de tirer des conclusions claires sur l'utilité de la CTHD/AGCS pour le traitement

du LHNPL. Ces résultats peuvent être comparés indirectement avec ceux obtenus dans les études récentes avec la CTHD/AGCS pour le traitement du LH, tout type confondu, en se référant au [tableau des études récentes](#).

Au Québec, environ les trois quarts des experts consultés offrent une CTHD/AGCS aux patients atteints d'un LHNPL réfractaire ou récidivant (rencontre de consensus).

Études rétrospectives ayant évalué la CTHD/AGCS pour le traitement du LHNPL réfractaire ou récidivant (études avec n < 10 exclues)

Étude	Transformation à l'échec	Tx de sauvetage	Utilisation du rituximab	Réponse au Tx de sauvetage	Contrôle de la maladie	Survie globale (à 5 ans)
Akhtar et coll. 2015 [459] Suivi médian : 63 mois n = 17 Période : 1996-2014	24 %	ESHAP seul : 53 % R-ESHAP : 47 %	Sauvetage : 47 %	Pop. totale RC : 59 % RP : 41 % <u>R (+) vs R (-)</u> RC : 75 % vs 44 %, p = n.d.	SSE à 5 ans : <u>Pop. totale</u> 76 % <u>R (+) vs R (-)</u> 100 % vs 56 % p = 0,041	<u>Pop. totale</u> 94 % <u>R (+) vs R (-)</u> 100 % vs 89 % p = n.s.
Karuturi et coll. 2013 [460] Suivi médian : 50 mois n = 26 Période : 1990-2008	31 %	CT : 100 % (non précisée) R : 42 % IFRT pré-AGCS : 46 %	Total : 54 % Première intention : 15 % Sauvetage : 42 % Conditionnement : 35 %	RC : 35 % RP : 50 % MS : 3,8 % MP : 12 %	SSE à 5 ans : 69 %	76 %

AGCS : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques; CT : chimiothérapie; ESHAP : étoposide, méthylprednisone, cytarabine et cisplatine; IFRT : *involved-field radiotherapy*; MP : maladie progressive; MS : maladie stable; n.d. : non disponible; n.s. : statistiquement non significatif; pop. : population; pts : patients; R : rituximab; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; SSE : survie sans événement; SSP : survie sans progression; Tx : traitement; vs : versus.

Rituximab

Le rituximab est une option potentiellement intéressante pour le traitement des LHNPL, car leurs cellules expriment universellement l'antigène CD20 [461]. Toutefois, **dans le cadre du traitement du LHNPL réfractaire ou récidivant, son efficacité en monothérapie ou associé à une chimiothérapie n'a pas été comparée directement à celle des protocoles de chimiothérapie usuels; son utilité comparative est donc incertaine.**

Deux petites études prospectives et une étude rétrospective ont évalué l'efficacité du rituximab chez des patients atteints d'un LHNPL réfractaire ou récidivant (tableau suivant). Dans les études prospectives, le rituximab en monothérapie a été associé à des taux de réponse objective de 93 % à 100 % et à des taux de réponse complète de 53 % à 100 % (réponse complète globale : 67 %⁵⁷) [252, 462-464]. La durée médiane de la réponse a varié entre 30 et 39 mois. En ce qui a trait à la décision d'administrer le rituximab en entretien ou en induction seulement, les données d'Advani et coll. ne permettent pas d'éclairer la décision, d'autant que les résultats de contrôle de la maladie ne semblent pas concordants avec ceux de survie globale [252]. En effet, le traitement d'entretien semble associé à un meilleur contrôle de la maladie alors que le taux de la survie globale est meilleur avec le traitement d'induction seul.

Pour ce qui est du traitement avec le rituximab en association avec la chimiothérapie, Jackson et coll. n'ont pas rapporté le taux de réponse complète. On sait simplement qu'il est d'au moins 60 %, puisque c'est

⁵⁷ Notre calcul à partir de l'ensemble des patients des études d'Advani et coll. et de Schulz et coll.

la proportion de patients qui étaient encore en rémission complète au moment de l'analyse. Les données actuelles ne permettent pas de déterminer si la combinaison d'une chimiothérapie et du rituximab apporte un bénéfice contre la maladie réfractaire ou récidivante par rapport à chacune de ces options en monothérapie. Toutefois, à titre indicatif, il peut être utile de mentionner qu'Advani et coll. ont aussi évalué le rituximab en monothérapie en première intention contre leur LHNPL et qu'ils ont conclu que, dans cette indication, tous les patients obtenaient une réponse, mais que celle-ci n'était pas aussi durable que celle typiquement obtenue avec la chimiothérapie ou avec une thérapie de modalités combinées. Pour cette raison, les auteurs n'ont pas recommandé le rituximab en monothérapie en première intention.

Globalement, les données disponibles semblent indiquer que le rituximab est un médicament actif contre le LHNPL chez les patients présentant une maladie réfractaire ou récidivante. Presque tous les experts du Québec ajoutent le rituximab aux protocoles de chimiothérapie de sauvetage pour le traitement du LHNPL réfractaire ou récidivant (rencontre de consensus).

Principaux résultats des études ayant évalué l'efficacité du rituximab contre le LHNPL réfractaire ou récidivant

Étude	Traitement	Réponse postinduction	Contrôle de la maladie	Survie globale
Advani et coll. 2014 et Ekstrand et coll. 2003 [252, 462] <i>Prospective phase II</i> Suivi médian : A : 9,8 ans et B : 4,2 ans n ¹ = 18 (A : 11; B : 7)	Non randomisé ² A) R hebdo x 4 sem. ou B) R hebdo x 4 sem. + entretien (R hebdo x 4 sem. aux 6 mois)	A + B RO : 100 % RC : 78 % A RC : 64 % B RC : 100 %	SSP, A vs B Médiane : 3,4 vs 6,3 ans À 5 ans : 36,4 % vs 71,4 % p = n.s. DR médiane : 3,25 ans (39 mois)	À 5 ans, A vs B 90,9 % vs 71,4 % p = n.d.
Schulz et coll. 2008 et Rehwald et coll. 2003 [463, 464] <i>Prospective phase II</i> Suivi médian : 63 mois n = 15	R hebdo x 4 sem.	RO : 93 % RC : 53 %	SSP à 6 ans : 50 % DR médiane : 33 mois	À 7 ans : 93 %
Jackson et coll. 2010 [456] Rétrospective Suivi médian ³ : 30 mois n ³ = 10	CT (diverses) + R (détails n.d.)	n.d.	Maintien de la RC : 60 % DR médiane : 30 mois ⁴	n.d.

CT : chimiothérapie; DR : durée de la réponse; hebdo : administration une fois par semaine; n.d. : non disponible; n.s. : statistiquement non significatif; R : rituximab; RC : réponse complète; RO : réponse objective (réponse complète + réponse partielle); sem. : semaine; vs : versus; SSP : survie sans progression.

1. Sous-groupe de patients traités antérieurement (maladie réfractaire ou récidivante).

2. Les deux groupes ne sont pas comparables quant à leurs caractéristiques de base, notamment en ce qui a trait au stade de la maladie, en défaveur du groupe R.

3. Sous-groupe de patients présentant une maladie réfractaire ou récidivante traités avec rituximab.

4. Notre calcul réalisé à partir des données individuelles de patients sur la durée de la réponse présentées dans l'article.

Guides de pratique

En raison du taux relativement élevé de transformation des LHNPL en lymphome non hodgkinien agressif, tous les guides de pratique consultés insistent sur l'importance de refaire une biopsie avant de procéder au traitement de sauvetage [40, 41, 251].

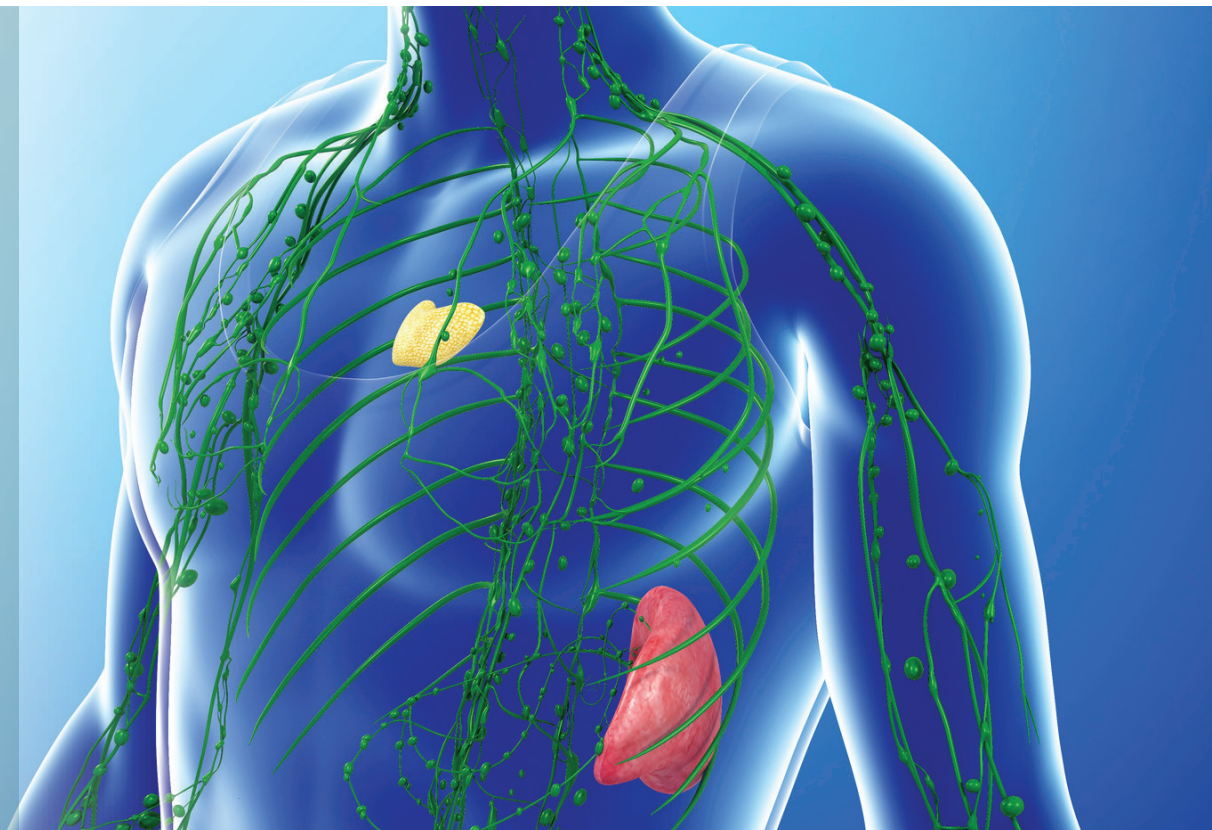
Selon le British Committee for Standards in Haematology (BCSH), la radiothérapie devrait être considérée, spécialement aux sites d'excision préalables, pour les patients présentant une maladie réfractaire ou récidivante localisée [251]. Chez les patients atteints d'une maladie plus avancée, une approche d'observation vigilante devrait être considérée en l'absence de symptômes, et une chimiothérapie devrait être offerte en présence de symptômes. Pour les patients dont les comorbidités ne permettent pas l'administration d'une polychimiothérapie, le rituximab en monothérapie devrait être considéré.

En présence d'une maladie réfractaire ou récidivante localisée, l'ESMO recommande le rituximab en monothérapie [40]. Un traitement de sauvetage plus agressif (non précisé), qui peut être combiné à un anticorps anti-CD20, est préconisé lorsque la maladie est plus avancée. On mentionne qu'aucune donnée prospective n'est disponible sur la CTHD/AGCS pour les patients atteints d'un LHNPL.

Le NCCN recommande l'observation des patients asymptomatiques [41]. En présence de symptômes, le traitement préconisé est le rituximab, seul ou en association avec une chimiothérapie de sauvetage ou une radiothérapie. Lorsque le rituximab est utilisé en monothérapie, la poursuite du traitement

en entretien pendant deux ans peut être considérée. Selon l'organisme, pour tout régime de chimiothérapie de deuxième intention, la combinaison avec le rituximab devrait être considérée.

4



PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

ALGORITHMES

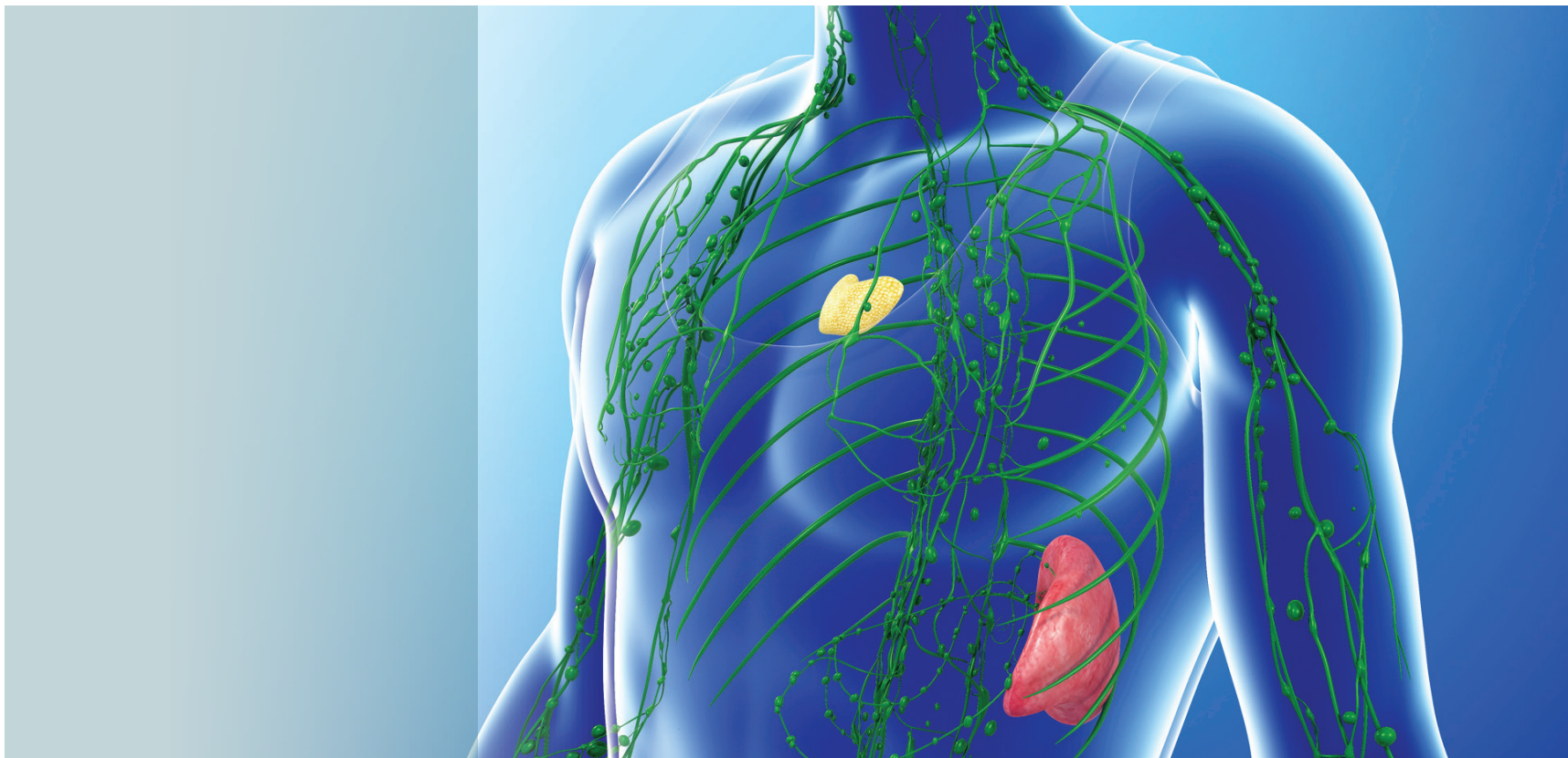
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

RÉFÉRENCES

Les protocoles de chimiothérapie ont été préparés par le Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques de la Direction générale de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux, puis ils ont été entérinés par le CEPO. Cette information peut être trouvée sur le site du GEOQ ([site Web](#)). De plus, le site propose les guides d'administration, les fiches de conseils destinés aux patients et une prescription pour certains des traitements présentés.



RÉFÉRENCES

1. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, Brice P, Ferme C, van der Maazen R, Gotti M, Bouabdallah R, Sebban CJ, Lievens Y, Re A, Stamatoullas A, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, Abruzzese E, Olivier P, Casasnovas RO, van Imhoff G, Raveloarivahy T, Bellei M, van der Borgh T, Bardet S, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Fortpied C. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(12):1188-1194.
2. Asoglu O, Porter L, Donohue JH, Cha SS. Laparoscopy for the definitive diagnosis of intra-abdominal lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2005;80(5):625-631.
3. Ben-Yehuda D, Polliack A, Okon E, Sherman Y, Fields S, Lebenshart P, Lotan H, Libson E. Image-guided core-needle biopsy in malignant lymphoma: experience with 100 patients that suggests the technique is reliable. *J Clin Oncol* 1996;14(9):2431-2434.
4. Lachar WA, Shahab I, Saad AJ. Accuracy and cost-effectiveness of core needle biopsy in the evaluation of suspected lymphoma: a study of 101 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(7):1033-1039.
5. Pappa VI, Hussain HK, Reznick RH, Whelan J, Norton AJ, Wilson AM, Love S, Lister TA, Rohatiner AZ. Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14(9):2427-2430.
6. Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C, Burack WR. Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(2):245-251.
7. Choosing Wisely Canada. Five things physicians and patients should question, hematology. Consulté en ligne: <http://www.choosingwiselycanada.org/recommendations/hematology/>.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hodgkin lymphoma. Version 2.2016 [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf, consulté en ligne le 17 mai 2016] 2016
9. Fend F, Kremer M. Diagnosis and classification of malignant lymphoma and related entities in the bone marrow trephine biopsy. *Pathobiology* 2007;74(2):133-143.
10. Goyal S, Singh UR, Rusia U. Comparative evaluation of bone marrow aspirate with trephine biopsy in hematological disorders and determination of optimum trephine length in lymphoma infiltration. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6(1):e2014002.
11. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, Jager K, Pappenberger R, Hoffmann-Fezer G. Lymphoproliferations in the bone marrow: identification and evolution, classification and staging. *J Clin Pathol* 1984;37(3):233-254.
12. Burkhardt R, Frisch B, Bartl R. Bone biopsy in haematological disorders. *J Clin Pathol* 1982;35(3):257-284.
13. Munker R, Hasenclever D, Brosteanu O, Hiller E, Diehl V. Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1995;13(2):403-409.
14. Chandra S, Chandra H. Comparison of bone marrow aspirate cytology, touch imprint cytology and trephine biopsy for bone marrow evaluation. *Hematol Rep* 2011;3(3):e22.
15. Nanda A, Basu S, Marwaha N. Bone marrow trephine biopsy as an adjunct to bone marrow aspiration. *J Assoc Physicians India* 2002;50:893-895.
16. Sabharwal BD, Malhotra V, Aruna S, Grewal R. Comparative evaluation of bone marrow aspirate particle smears, imprints and biopsy sections. *J Postgrad Med* 1990;36(4):194-198.
17. Varma N, Dash S, Sarode R, Marwaha N. Relative efficacy of bone marrow trephine biopsy sections as compared to trephine imprints and aspiration smears in routine hematological practice. *Indian J Pathol Microbiol* 1993;36(3):215-226.
18. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol* 2001;54(10):737-742.
19. Bishop PW, McNally K, Harris M. Audit of bone marrow trephines. *J Clin Pathol* 1992;45(12):1105-1108.

20. Campbell JK, Matthews JP, Seymour JF, Wolf MM, Juneja SK. Optimum trephine length in the assessment of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14(2):273-276.
21. Hercher C, Robain M, Davi F, Garand R, Flandrin G, Valensi F, Vandeputte H, Albert A, Maynadie M, Troussard X, Simon GH, Lespinasse J, Portefaix G, Merle-Beral H. A multicentric study of 41 cases of B-prolymphocytic leukemia: two evolutive forms. *Leuk Lymphoma* 2001;42(5):981-987.
22. British Committee for Standards in Haematology. (Royal College of Pathologists). Best practice in lymphoma diagnosis and reporting. http://www.bcsghguidelines.com/documents/Lymphoma_diagnosis_bcsgh_042010.pdf. Consulté en ligne en 2015.
23. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. 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.
24. College of American Pathologist (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with non-hodgkin lymphoma / lymphoid neoplasms. Octobre 2013. 18 p.
25. College of American Pathologist (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with hodgkin lymphoma. Octobre 2013. 9 p.
26. Royal College of Pathologists. Best practice in lymphoma diagnosis and reporting. 2010. Consulté en ligne: http://www.bcsghguidelines.com/documents/Lymphoma_disease_app_bcsgh_042010.pdf. 59 p.
27. Chen YH, Gong Y. Cytopathology in the diagnosis of lymphoma. *Cancer Treat Res* 2014;160:211-240.
28. Al-Haddad M, Savabi MS, Sherman S, McHenry L, Leblanc J, Cramer H, Emerson R, O'Neil J, Khashab M, Dewitt J. Role of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with flow cytometry to diagnose lymphoma: a single center experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(12):1826-1833.
29. Bangerter M, Brudler O, Heinrich B, Griesshamner M. Fine needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of non-Hodgkin's lymphoma based on the World Health Organization classification. *Acta Cytol* 2007;51(3):390-398.
30. Barroca H, Marques C, Candeias J. Fine needle aspiration cytology diagnosis, flow cytometry immunophenotyping and histology in clinically suspected lymphoproliferative disorder: a comparative study. *Acta Cytol* 2008;52(2):124-132.
31. Liu K, Stern RC, Rogers RT, Dodd LG, Mann KP. Diagnosis of hematopoietic processes by fine-needle aspiration in conjunction with flow cytometry: A review of 127 cases. *Diagn Cytopathol* 2001;24(1):1-10.
32. Mathiot C, Decaudin D, Kljanienko J, Couturier J, Salomon A, Dumont J, Vielh P. Fine-needle aspiration cytology combined with flow cytometry immunophenotyping is a rapid and accurate approach for the evaluation of suspicious superficial lymphoid lesions. *Diagn Cytopathol* 2006;34(7):472-478.
33. Meda BA, Buss DH, Woodruff RD, Cappellari JO, Rainer RO, Powell BL, Geisinger KR. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 2000;113(5):688-699.
34. Tarantino DR, McHenry CR, Strickland T, Khiyami A. The role of fine-needle aspiration biopsy and flow cytometry in the evaluation of persistent neck adenopathy. *Am J Surg* 1998;176(5):413-417.
35. Young NA, Al-Saleem T. Diagnosis of lymphoma by fine-needle aspiration cytology using the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 1999;87(6):325-345.
36. Swerdlow SH CE, Harris NL, et al., WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Geneva, Switzerland, WHO Press, 2008.
37. Wakely PE, Jr. Fine-needle aspiration cytopathology in diagnosis and classification of malignant lymphoma: accurate and reliable? *Diagn Cytopathol* 2000;22(2):120-125.

38. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-3068.
39. Haute autorité de santé. Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte. Haute autorité de santé, Institut national du cancer 2013;38 pages.
40. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii70-75.
41. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin Lymphoma. NCCN 2016;Version 2.2016(80 pages).
42. Lymphoma Forum of Ireland. Guidelines on Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphomas. 90 pages 2013.
43. (HAS) Hads. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique: lymphome de Hodgkin classique de l'adulte. Guide du parcours de soins 2013;38 pages.
44. Choosing Wisely: American Society for Clinical Pathology. The American Society for Clinical Pathology Expands List of Commonly Used Tests and Treatments Physicians and Patients Should Question. Choosin Wisely, ABIM Foundation 2015;Site internet: www.choosingwisely.org (Consulté en février 2015).
45. Boughrassa F, Framarin A. Usage judicieux de 14analyses biomédicales. Institut national d'excellence en santé et en service sociaux 2014;41 pages.
46. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860-1861.
47. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. 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):1630-1636.
48. Rosenberg SA. Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966;26:1310.
49. Bradley AJ, Carrington BM, Lawrance JA, Ryder WD, Radford JA. Assessment and significance of mediastinal bulk in Hodgkin's disease: comparison between computed tomography and chest radiography. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2493-2498.
50. Kriz J, Mueller RP, Mueller H, Kuhnert G, Engert A, Kobe C, Haverkamp U, Eich HT. Large mediastinal tumor mass as a prognostic factor in Hodgkin's lymphoma. Is the definition on the basis of a chest radiograph in the era of CT obsolete? *Strahlenther Onkol* 2012;188(11):1020-1024.
51. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, Ben-Barak A, Ben-Arie Y, Bar-Shalom R, Israel O. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med* 2010;51(1):25-30.
52. Ansquer C, Hervouet T, Devillers A, de Guibert S, Gastinne T, Le Gouill S, Garin E, Moreau A, Kraeber-Bodere F, Lamy T. 18-F FDG-PET in the staging of lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Haematologica* 2008;93(1):128-131.
53. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M, Elsner K, Frickhofen N, Reske SN, Bergmann L. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998;9(10):1117-1122.
54. Bednaruk-Mlynski E, Pienkowska J, Skorzak A, Malkowski B, Kulikowski W, Subocz E, Dietczenia J, Zalewska M, Lesniewski-Kmak K, Zaucha R, Wrobel T, Zaucha JM. Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56(2):377-382.
55. Cerci JJ, Pracchia LF, Soares Junior J, Linardi Cda C, 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)* 2009;64(6):491-498.

56. Cerci JJ, Trindade E, Buccheri V, Fanti S, Coutinho AM, Zanoni L, Linardi CC, Celli M, Delbeke D, Pracchia LF, Pitela FA, Soares J, Jr, Zinzani PL, Meneghetti JC. Consistency of FDG-PET accuracy and cost-effectiveness in initial staging of patients with Hodgkin lymphoma across jurisdictions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(4):314-320.
57. Cheng G, Servaes S, Zhuang H. Value of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan versus diagnostic contrast computed tomography in initial staging of pediatric patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(4):737-742.
58. Chiaravallotti A, Danieli R, Caracciolo CR, Travascio L, Cantonetti M, Gallamini A, Guazzaroni M, Orlacchio A, Simonetti G, Schillaci O. Initial staging of Hodgkin's disease: role of contrast-enhanced 18F FDG PET/CT. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(8):e50.
59. Grellier JF, Vercellino L, Leblanc T, Merlet P, Thieblemont C, Weinmann P, Toubert ME, Berenger N, Briere J, Brice P. Performance of FDG PET/CT at initial diagnosis in a rare lymphoma: nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(11):2023-2030.
60. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Roemer L, Specht L. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006;91(4):482-489.
61. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001;86(3):266-273.
62. Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. *Ann Oncol* 2000;11(10):1273-1279.
63. Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B, Textoris F, Ansen S, Franklin J, Bohlen H, Wolf J, Schicha H, Diehl V, Tesch H. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002;81(1):20-25.
64. Munker R, Glass J, Griffeth LK, Sattar T, Zamani R, Heldmann M, Shi R, Lilien DL. Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2004;15(11):1699-1704.
65. Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, Drahokoupilova E, Nekolna M, Chanova M, Hladikova M, Kodet R, Belohlavek O. Comparison of 18F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(9):1025-1031.
66. Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P, Alvarez I, Salvi F, Sancetta R, Castagnoli A, Versari A, Biggi A, Gregianin M, Pelosi E, Chisesi T, Bosi A, Levis A. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol* 2007;86(12):897-903.
67. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hanel A, Bredow J, Kuhnel G, Kropp J, Hanel M, Laniado M, Kotzerke J, Ehninger G. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004;90(3):620-625.
68. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, Reske SN. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998;206(2):475-481.
69. Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S, Nagler A, Polliack A, Ben-Bassat I, Even-Sapir E. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol* 2006;17(1):117-122.
70. Meignan M, Barrington S, Itti E, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012. *Leuk Lymphoma* 2014;55(1):31-37.

71. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3048-3058.
72. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Constantinou N, Karmiris T, Repoussis P, Roussou P, Siakantaris MP, Korkolopoulou P, Kyrtonis MC, Kokoris SI, Dimopoulou MN, Variamis E, Viniou NA, Konstantopoulos K, Dimitriadou EM, Androulaki A, Patsouris E, Doussis-Anagnostopoulou IA, Panayiotidis P, Boussiotis VA, Kittas C, Pangalis GA. Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005;105(5):1875-1880.
73. Levis A, Pietrasanta D, Godio L, Vitolo U, Ciravegna G, Di Vito F, Gavarotti P, Guglielmelli T, Orsucci L, Raviolo E, Rota Scalabrini D, Salvi F, Tonso A, Aglietta M, Boccadoro M, Gallamini A, Saglio G, Scassa E, Gallo E. A large-scale study of bone marrow involvement in patients with Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004;5(1):50-55.
74. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, Specht L, Loft A, Iyer V, Hjorthaug K, Nielsen AL, Christiansen I, Madsen C, Johnsen HE, Hutchings M. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4508-4514.
75. Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R, Dubois SV, Nievelstein RA, de Klerk JM. Bone marrow FDG-PET/CT in Hodgkin lymphoma revisited: do imaging and pathology match? *Ann Nucl Med* 2015;29(2):132-137.
76. Hamilton R, Andrews I, McKay P, Leach M. Loss of utility of bone marrow biopsy as a staging evaluation for Hodgkin lymphoma in the positron emission tomography-computed tomography era: a West of Scotland study. *Leuk Lymphoma* 2014;55(5):1049-1052.
77. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooi AS, Nievelstein RA. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol* 2014;25(5):921-927.
78. Cheng G, Alavi A. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2013;34(1):25-31.
79. Goncalves M, De Paula H, Linardi C, Cerci J, Aldred V, Siqueira S, Buccheri V, Zerbini M. Dealing with Bone Marrow Biopsies in the Staging of Classical Hodgkin Lymphoma: An Old Issue Revisited in the FDG-PET Era. *Leuk Lymphoma* 2015:1-20.
80. Schaefer NG, Strobel K, Taverna C, Hany TF. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(1):60-67.
81. Purz S, Mauz-Korholz C, Korholz D, Hasenclever D, Krauss A, Sorge I, Ruschke K, Stiefel M, Amthauer H, Schober O, Kranert WT, Weber WA, Haberkorn U, Hundsdoerfer P, Ehlert K, Becker M, Rossler J, Kulozik AE, Sabri O, Kluge R. [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):3523-3528.
82. Alberta Health Services. Lymphoma. Clinical Practice Guideline LYHE-002, version 10 2016;103 pages.
83. Follows GA, Ardeshtna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, Sadullah S, Williams MV, Wimperis JZ. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;166(1):34-49.
84. Lymphoma Forum of Ireland. Guidelines on Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphomas. 2nd Edition, 90 pages 2010.

85. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, Burns BF, Winter JN, Horning SJ, Dar AR, Djurfeldt MS, Ding K, Shepherd LE. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4634-4642.
86. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer MB, Walewski JA, Lederlin P, Tirelli U, Carde P, Van den Neste E, Gyan E, Monconduit M, Divine M, Raemaekers JM, Salles G, Noordijk EM, Creemers GJ, Gabarre J, Hagenbeek A, Reman O, Blanc M, Thomas J, Vie B, Kluin-Nelemans JC, Viseu F, Baars JW, Poortmans P, Lugtenburg PJ, Carrie C, Jaubert J, Henry-Amar M. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357(19):1916-1927.
87. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, Ho A, Dorken B, Rank A, Grosu AL, Wiegel T, Karstens JH, Greil R, Willich N, Schmidberger H, Dohner H, Borchmann P, Muller-Hermelink HK, Muller RP, Engert A. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4199-4206.
88. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sokler M, Ho A, Rank A, Ganzer A, Trumper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Kral Z, Fuchs M, Muller-Hermelink HK, Muller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363(7):640-652.
89. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, von Tresckow B, Boll B, Meissner J, Glunz A, Diehl V, Eich HT, Engert A, Borchmann P. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Ann Oncol* 2013;24(12):3070-3076.
90. Davison L, Albert-Green A, Tsang R, Hodgson D, Kukreti V, Kuruvilla J, Sun A, Wells W, Tybinkowski K, Gospodarowicz M, Crump M. Outcome of patients with early stage Hodgkin lymphoma according to GHSG and NCI-CTG risk classification: the Princess Margaret Hospital Experience. *Haematologica* 2012;97(Suppl. 1):Abrégé 1110.
91. Advani RH, Hoppe RT, Maeda LS, Baer DM, Mason J, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I-IIA non-bulky Hodgkin's lymphoma. Is further distinction based on prognostic factors useful? The Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1374-1379.
92. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1506-1514.
93. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, Wagner H, Stiff PJ, Cheson BD, Gospodarowicz M, Advani R, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tuscano JM, Hoppe RT, Horning SJ. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013;31(6):684-691.
94. Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Heczeko M, Gabarre J, Casasnovas O, Jaubert J, Colin P, Delmer A, Devidas A, Bachy E, Nicolas-Virelizier E, Aoudjane A, Humbrecht C, Andre M, Carde P. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles $\geq$ 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol* 2014;25(8):1622-1628.
95. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, Shenker TN, Slack GW, Skinnider B, Gascoyne RD, Connors JM, Sehn LH. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3383-3388.
96. Agence de santé publique du Canada. Guide Canadien d'immunisation. <http://canadiensensante.gc.ca/healthy-living-vie-saine/immunization-immunisation/canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index-fra.php> 2015; Consulté en juillet 2015.
97. Agence de la santé publique du Canada. Guide canadien d'immunisation : Vaccination des populations particulières. <http://canadiensensante.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/3-canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index-fra.php> 2015; Consulté en juillet 2015.

98. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500-2510.
99. Nagai H. Recent advances in Hodgkin lymphoma: interim PET and molecular-targeted therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(2):137-145.
100. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, Dabaja B, Dharmarajan K, Ng A, Ricardi U, Wirth A. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(1):49-58.
101. Hay AE, Meyer RM. Balancing risks and benefits of therapy for patients with favorable-risk limited-stage Hodgkin lymphoma: the role of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy alone. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(1):49-63.
102. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2835-2841.
103. Franklin JG, Paus MD, Pluetschow A, Specht L. Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD003187.
104. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. *International Hodgkin's Disease Collaborative Group. J Clin Oncol* 1998;16(3):830-843.
105. Shore T, Nelson N, Weinerman B. A meta-analysis of stages I and II Hodgkin's disease. *Cancer* 1990;65(5):1155-1160.
106. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol AD, Kluin-Nelemans JC, Tirelli U, Monconduit M, Thomas J, Eghbali H, Aleman BM, Bosq J, Vovk M, Verschueren TA, Peny AM, Girinsky T, Raemaekers JM, Henry-Amar M. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3128-3135.
107. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, Herrmann R, Pfreundschuh M, Sieber M, Tesch H, Franke A, Koch P, de Wit M, Paulus U, Hasenclever D, Loeffler M, Muller RP, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, Diehl V. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3495-3502.
108. Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Blood* 2014;124(23):3373-3379.
109. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36(1):252-259.
110. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, Pagnoni AM, Bonfante V, Musumeci R, Crippa F, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5(1):27-37.
111. Canelllos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, Green MR, Gottlieb A, Peterson BA. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327(21):1478-1484.
112. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, Monconduit M, Thomas J, Burgers MJ, Noordijk EM, Tanguy A, Meerwaldt JH, Le Fur R, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2258-2272.

113. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, Canellos GP, Peterson BA. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21(4):607-614.
114. Johnson PW, Radford JA, Cullen MH, Sydes MR, Walewski J, Jack AS, MacLennan KA, Stenning SP, Clawson S, Smith P, Ryder D, Hancock BW. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2005;23(36):9208-9218.
115. Rueda Dominguez A, Marquez A, Guma J, Llanos M, Herrero J, de Las Nieves MA, Miramon J, Alba E. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy: results after 7 years of a prospective study. *Ann Oncol* 2004;15(12):1798-1804.
116. Viviani S, Santoro A, Ragni G, Bonfante V, Bestetti O, Bonadonna G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1985;21(5):601-605.
117. van der Kaaij MAE, Heutte N, Le Stang N, Raemaekers JMM, Simons AHM, Carde P, Noordijk EM, Fermé C, Thomas J, Eghbali H, Kluin-Nelemans HC, Henry-Amar M. Gonadal Function in Males After Chemotherapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma Treated in Four Subsequent Trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(19):2825-2832.
118. van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, Abeillard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, Allgeier A, Meulemans B, Simons AHM, Lugtenburg PJ, Aleman BMP, Noordijk EM, Fermé C, Thomas J, Stamatoullas A, Fruchart C, Brice P, Gaillard I, Bologna S, Ong F, Eghbali H, Doorduijn JK, Morschhauser F, Sebban C, Roesink JM, Bouteloup M, Van Hoof A, Raemaekers JMM, Henry-Amar M, Kluin-Nelemans HC. Premature Ovarian Failure and Fertility in Long-Term Survivors of Hodgkin's Lymphoma: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(3):291-299.
119. Canellos GP, Duggan D, Johnson J, Niedzwiecki D. How Important Is Bleomycin in the Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine Regimen? *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(8):1532-1533.
120. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7614-7620.
121. von Tresckow B, Haverkamp H, Böll B, Eichenauer DA, Sasse S, Fuchs M, Borchmann P, Engert A. Impact Of Dose Reduction Of Bleomycin and Vincristine In Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With Beacopp: A Comprehensive Analysis Of The German Hodgkin Study Group (GHSg) HD12 and HD15 Trials, vol. 122; 2013.
122. Ngeow J, Tan I, Kanesvaran R, Tan H, Tao M, Quek R, Lim S. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma. *Annals of Hematology* 2011;90(1):67-72.
123. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, Sasse S, Fuchs M, Topp MS, Soekler M, Mathas S, Meissner J, Wilhelm M, Koch P, Lindemann HW, Schalk E, Semrau R, Kriz J, Vieler T, Bentz M, Lange E, Mahlberg R, Hassler A, Vogelhuber M, Hahn D, Mezger J, Krause SW, Skoetz N, Boll B, von Tresckow B, Diehl V, Hallek M, Borchmann P, Stein H, Eich H, Engert A. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSg HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;385(9976):1418-1427.
124. Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, Kagami Y, Tobinai K, Okamoto M, Asaoku H, Sasaki T, Mikuni C, Hirano M, Chou T, Ohnishi K, Ohno H, Nasu K, Okabe K, Ikeda S, Nakamura S, Hotta T, Shimoyama M. Phase II study of ABVD therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol* 2010;92(5):713-724.
125. Ogura M, Itoh K, Ishizawa K, Kobayashi Y, Tobinai K, Kinoshita T, Hirano M, Ueda R, Shibata T, Nakamura S, Tsukasaki K, Hotta T, Shimoyama M, Morishima Y. Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9705). *Leuk Lymphoma* 2013;54(1):46-52.

126. Straus DJ, Johnson JL, LaCasce AS, Bartlett NL, Kostakoglu L, Hsi ED, Schoder H, Hall NC, Jung SH, Canellous GP, Schwartz LH, Takvorian RW, Juweid ME, Cheson BD. Doxorubicin, vinblastine, and gemcitabine (CALGB 50203) for stage I/II nonbulky Hodgkin lymphoma: pretreatment prognostic factors and interim PET. *Blood* 2011;117(20):5314-5320.
127. Sharma A, Bakhshi S, Raina V, Thulkar S, Sharma DN, Karthik G, Kumar L. ABVD versus EVAP as first line therapy for Hodgkin's Lymphoma: Result from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;15S(May 20 Supplement):8533.
128. Pavone V, Ricardi U, Luminari S, Gobbi P, Federico M, Baldini L, Iannitto E, Ucci G, Marcheselli L, Orsucci L, Angelucci E, Liberati M, Gavarotti P, Levis A. ABVD plus radiotherapy versus EVE plus radiotherapy in unfavorable stage IA and IIA Hodgkin's lymphoma: results from an Intergruppo Italiano Linfomi randomized study. *Ann Oncol* 2008;19(4):763-768.
129. le Maignan C, Desablens B, Delwail V, Dib M, Berthou C, Vigier M, Ghandour C, Atmani S, Casassus P, Maisonneuve H, Le Mevel A, Traulle C, Bernard M, Briere J, Colonna P, Andrieu JM. Three cycles of adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) or epirubicin, bleomycin, vinblastine, and methotrexate (EBVM) plus extended field radiation therapy in early and intermediate Hodgkin disease: 10-year results of a randomized trial. *Blood* 2004;103(1):58-66.
130. Longo DL. Treatment of Advanced Hodgkin Lymphoma: The More Things Change, the More They Stay the Same. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(6):660-662.
131. Abuzetun JY, Loberiza F, Vose J, Bierman P, Bociek RG, Enke C, Bast M, Weisenburger D, Armitage JO. The Stanford V regimen is effective in patients with good risk Hodgkin lymphoma but radiotherapy is a necessary component. *Br J Haematol* 2009;144(4):531-537.
132. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, Marcheselli L, Levis A, Gobbi P, Vitolo U, Stelitano C, Pavone V, Merli F, Liberati M, Baldini L, Bordonaro R, Pesce EA, Federico M. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4227-4233.
133. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20(3):630-637.
134. Chisesi T, Federico M, Levis A, Deliliers GL, Gobbi PG, Santini G, Luminari S, Linfomi MB. ABVD versus stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of a randomised trial. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 1:102-106.
135. Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, Broglia C, Vitolo U, Stelitano C, Pavone V, Cavanna L, Santini G, Merli F, Liberati M, Baldini L, Deliliers GL, Angelucci E, Bordonaro R, Federico M. ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9198-9207.
136. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, Smith P, Qian W, Patrick P, Popova B, Pettitt A, Cunningham D, Pettengell R, Sweetenham J, Linch D, Johnson PW. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5390-5396.
137. Advani RH, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Robinson KS, Gascoyne RD, Wagner H, Jr., Stiff PJ, Cheson BD, Stewart DA, Gordon LI, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tusciano JM, Hoppe RT, Horning SJ. Randomized Phase III Trial Comparing ABVD Plus Radiotherapy With the Stanford V Regimen in Patients With Stages I or II Locally Extensive, Bulky Mediastinal Hodgkin Lymphoma: A Subset Analysis of the North American Intergroup E2496 Trial. *J Clin Oncol* 2015.
138. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, Tarbell NJ, Stevenson MA, Friedberg JW, Mauch PM. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 2002;100(6):1989-1996.
139. Aleman BMP, Cutter DJ: Cardiovascular and Pulmonary Late Effects. In: Hodgkin Lymphoma. Edited by Engert A, Younes A: Springer International Publishing; 2015: 411-425.

140. Hodgson DC, van Leeuwen FE: Second Malignancy Risk After Treatment of Hodgkin Lymphoma. In: *Hodgkin Lymphoma*. Edited by Engert A, Younes A: Springer International Publishing; 2015: 375-409.
141. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii70-75.
142. Meyer RM, Hoppe RT. Point/counterpoint: early-stage Hodgkin lymphoma and the role of radiation therapy. *Blood* 2012;120(23):4488-4495.
143. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, Culligan D, Popova B, Smith P, McMillan A, Brownell A, Lister A, Hoskin P, O'Doherty M, Barrington S. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(17):1598-1607.
144. Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Guide du parcours de soins. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique: Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte [<http://www.e-cancer.fr/publications/79-guides-ald-parcours-de-soins-medecins-traitants/720-points-critiques-lymphome-de-hodgkin-classique-de-ladulte>] 2013
145. Société Française d'Hématologie, Institut National du Cancer. Lymphomes de Hodgkin: Questions d'actualité - Rapport intégral. Collection Avis et Recommandations. [<http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-hematologiques>] 2012
146. Darabi K, Sieber M, Chaitowitz M, Braitman LE, Tester W, Diehl V. Infradiaphragmatic versus supradiaphragmatic Hodgkin lymphoma: a retrospective review of 1,114 patients. *Leuk Lymphoma* 2005;46(12):1715-1720.
147. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Konstantinou N, Symeonidis A, Karmiris T, Repoussis P, Roussou P, Dimopoulos AM, Kokoris SI, Dimitriadou EM, Kyrtsonis MC, Dimopoulou MN, Tsatalas C, Kokkinis G, Vrakidou E, Grigoraki V, Poziopoulos C, Stamatellou M, Liapis D, Georgiou G, Panayiotidis P, Pangalis GA. Pure infradiaphragmatic Hodgkin's lymphoma. Clinical features, prognostic factor and comparison with supradiaphragmatic disease. *Haematologica* 2006;91(1):32-39.
148. von Tresckow B, Görgen H, Plütschow A, Böll B, Eichenauer DA, Sasse S, Rothe A, Fuchs M, Behringer K, Engert A, Borchmann P. Infradiaphragmatic Hodgkin Lymphoma In Patients Treated With State-Of-The-Art Therapies: A Risk Factor Analysis From The German Hodgkin Study Group (GHSG) HD13 and HD14 Trials. *Blood* 55th American Society of Hematology Annual meeting 2013;122(21):abstract 4231.
149. Specht L, Nissen NI. Hodgkin's disease stages I and II with infradiaphragmatic presentation: a rare and prognostically unfavourable combination. *Eur J Haematol* 1988;40(5):396-402.
150. Liew KH, Ding JC, Cruickshank D, Quong GG, Wolf MM, Cooper IA. Infradiaphragmatic Hodgkin's disease, long term follow-up of a rare presentation. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1991;21:16-21.
151. Liao Z, Ha CS, Fuller LM, Hagemeister FB, Cabanillas F, Tucker SL, Hess MA, Cox JD. Subdiaphragmatic stage I & II Hodgkin's disease: long-term follow-up and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(5):1047-1056.
152. Barton M, Boyages J, Crennan E, Davis S, Fisher RJ, Hook C, Johnson N, Joseph D, Khoo V, Liew KH, Morgan G, O'Brien P, Pendlebury S, Pratt G, Quong G, Roos DE, Thornton D, Trotter G, Walker Q, Wallington M. Radiotherapy for early infradiaphragmatic Hodgkin's disease: the Australasian experience. *Radiotherapy and Oncology* 1996;39(1):1-7.
153. Ifrah N, Hunault M, Jais JP, Moreau P, Desablens B, Casassus P, Briere J, Le Maignan C, Andrieu JM. Infradiaphragmatic Hodgkin's disease: long term results of combined modality therapy. *Leuk Lymphoma* 1996;21(1-2):79-84.
154. Iannitto E, Accurso V, Federico M, Vallisa D, Pieresca C, Gravina SF, Di Costanzo F, Di Trapani R, Silingardi V, Mariani G. Hodgkin's disease presenting below the diaphragm. The experience of the Gruppo Italiano Studio Linfomi (GISL). *Haematologica* 1997;82(6):676-682.
155. Kalkner KM, Enblad G, Gustavsson A, Starkhammar H, Branehog I, Lenner P, Glimelius B. Infradiaphragmatic Hodgkin's disease: the Swedish National Care Programme experience. The Swedish Lymphoma Study Group. *Eur J Haematol* 1997;59(1):31-37.

156. Villamor N, Reverter JC, Marti JM, Montserrat E, Rozman C. Clinical features and response to treatment of infradiaphragmatic Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 1991;46(1):38-41.
157. Dorreen MS, Wrigley PFM, Jones AE, Shand WS, Stansfeld AG, Lister TA. The management of localized, infradiaphragmatic Hodgkin's disease: Experience of a rare clinical presentation at St Bartholomew's Hospital. *Hematological Oncology* 1984;2(4):349-357.
158. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, Kral Z, Greil R, Topp MS, Meissner J, Zijlstra JM, Soekler M, Stein H, Eich HT, Mueller RP, Diehl V, Borchmann P, Engert A. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(9):907-913.
159. Böll B, Görgen H, Fuchs M, Plütschow A, Eich HT, Bargetzi MJ, Weidmann E, Junghanß C, Greil R, Scherpe A, Schmalz O, Eichenauer DA, von Tresckow B, Rothe A, Diehl V, Engert A, Borchmann P. ABVD in Older Patients With Early-Stage Hodgkin Lymphoma Treated Within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(12):1522-1529.
160. Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibl AD, Rosenbrock J, Halbsguth T, Eichenauer DA, Fuchs M, Reiners KS, Renno JH, van der Ven K, Kuehr M, von Wolff M, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol* 2012;23(7):1818-1825.
161. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, Wessels C, Wiehlputz M, Rosenbrock J, Halbsguth T, Reiners KS, Schober T, Renno JH, von Wolff M, van der Ven K, Kuehr M, Fuchs M, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Gonadal Function and Fertility in Survivors After Hodgkin Lymphoma Treatment Within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(2):231-239.
162. Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, van 't Veer MB, Brice P, Diviné M, Morschhauser F, Carde P, Eghbali H, Henry-Amar M. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials; the 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). *J Clin Oncol* 2005;16S(June 1 supplement):6505.
163. Aviles A, Delgado S. A prospective clinical trial comparing chemotherapy, radiotherapy and combined therapy in the treatment of early stage Hodgkin's disease with bulky disease. *Clin Lab Haematol* 1998;20(2):95-99.
164. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, Horning SJ, Dar AR, Shustik C, Stewart DA, Crump M, Djurfeldt MS, Chen BE, Shepherd LE. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366(5):399-408.
165. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, Noy A, Goy A, Yahalom J. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood* 2004;104(12):3483-3489.
166. Sasse S, Klimm B, Gorgen H, Fuchs M, Heyden-Honerkamp A, Lohri A, Koch O, Wilhelm M, Trenn G, Finke J, Muller RP, Diehl V, Eich HT, Borchmann P, Engert A. Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2012;23(11):2953-2959.
167. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, La Sala A, Merli F, Stelitano C, Pozzi S, Scalone R, Di Renzo N, Musto P, Baldini L, Cervetti G, Angrilli F, Mazza P, Brugiattelli M, Gobbi PG. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(5):805-811.

168. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, Vitolo U, Pulsoni A, Liberati AM, Specchia G, Valagussa P, Rossi A, Zaja F, Pogliani EM, Pregno P, Gotti M, Gallamini A, Rota Scalabrini D, Bonadonna G, Gianni AM. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365(3):203-212.
169. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dorken B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, Loeffler M. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2386-2395.
170. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, Shenkier TN, Slack GW, Skinnider B, Gascoyne RD, Connors JM, Sehn LH. International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(27):3383-3388.
171. Glimelius I, Molin D, Amini RM, Gustavsson A, Glimelius B, Enblad G. Bulky disease is the most important prognostic factor in Hodgkin lymphoma stage IIB. *Eur J Haematol* 2003;71(5):327-333.
172. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, Zijlstra J, Kral Z, Fuchs M, Hallek M, Kanz L, Dohner H, Dorken B, Engel N, Topp M, Klutmann S, Amthauer H, Bockisch A, Kluge R, Kratochwil C, Schober O, Greil R, Andreesen R, Kneba M, Pfreundschuh M, Stein H, Eich HT, Muller RP, Dietlein M, Borchmann P, Diehl V. 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;379(9828):1791-1799.
173. Borchmann P, Kreissl S, Diehl V, Engert A. Treatment of Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Let Us Face the Facts. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(24):3045-3046.
174. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, Hancock SL, Horning SJ. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13(5):1080-1088.
175. Loeffler M, Hasenclever D, Diehl V. Model based development of the BEACOPP regimen for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1998;9 Suppl 5:S73-78.
176. André M, Bosly A. BEACOPPescalated versus ABVD in advanced Hodgkin's lymphoma. *The Lancet Oncology* 2013;14(10):911-912.
177. Wongso D, Fuchs M, Plutschow A, Klimm B, Sasse S, Hertenstein B, Maschmeyer G, Vieler T, Duhrsen U, Lindemann W, Aulitzky W, Diehl V, Borchmann P, Engert A. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2013;31(22):2819-2824.
178. 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.
179. Santoro A, Bonfante V, Bonadonna G, Zucali R, Pagnoni AM, Valagussa P, Banfi A: Therapeutic and toxicologic effects of MOPP vs ABVD combined with radiotherapy in Hodgkin's disease. In: *Adjuvant therapy of cancer III*. Edited by Salmon SE, Jones SE. New York: Grune & Stratton; 1981: 85-91.
180. Carde P, Karrash M, Fortpied C, Brice P, Khaled HM, Caillot D, Gaillard I, Bologna S, Ferme C, Lugtenburg PJ, Morschhauser F, Aurer I, Coiffier B, Cantin G, Seftel MD, Wolf M, Glimelius B, Sureda A, Mounier N. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2012;15S(May 20 Supplement):8002.
181. Engel C, Loeffler M, Schmitz S, Tesch H, Diehl V. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. *Annals of Oncology* 2000;11(9):1105-1114.
182. Longo DL. Reply to P. Borchmann et al. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(24):3046.

183. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(10):943-952.
184. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, Koch P, Hanel M, Pfreundschuh M, Wilhelm M, Trumper L, Aulitzky WE, Bentz M, Rummel M, Sezer O, Muller-Hermelink HK, Hasenclever D, Loffler M. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4548-4554.
185. Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, Pfistner B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, Worst P, Wilhelmy M, Naumann R, Hentrich M, Eich HT, Josting A, Loffler M, Diehl V, Engert A. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005;16(1):124-131.
186. Haverkamp H, Boll B, Eichenauer DA, Sasse S, Fuchs M, Borchmann P, Diehl V, Engert A, von Tresckow B. Impact of Bleomycin and Vincristine Dose Reductions in Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With BEACOPP: An Analysis of the German Hodgkin Study Group HD12 and HD15 Trials. *J Clin Oncol* 2015;33(22):2430-2436.
187. Kriz J, Reinartz G, Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Haverkamp H, Haverkamp U, Engenhart-Cabillic R, Herfarth K, Lukas P, Schmidberger H, Staar S, Hegerfeld K, Baues C, Engert A, Eich HT. Relapse analysis of irradiated patients within the HD15 trial of the German Hodgkin Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(1):46-53.
188. Federico M, Bellei M, Cheson BD. BEACOPP or no BEACOPP? *Lancet Oncol* 2013;14(12):e487-488.
189. Connors JM. More Is Not Necessarily Better When Treating Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(32):4215-4216.
190. Johnson P, McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. 2015;125(11):1717-1723.
191. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, Eich HT, Mueller-Hermelink HK, Kanz L, Greil R, Rank A, Paulus U, Smardova L, Huber C, Dorken B, Nerl C, Krause SW, Mueller RP, Fuchs M, Engert A. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4234-4242.
192. Borchmann P, Skoetz N, Trelle S. BEACOPP or no BEACOPP? – Authors' reply. *The Lancet Oncology* 2013;14(12):e488-e489.
193. Corazzelli G, Russo F, Pinto A. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2011;365(16):1545; author reply 1546.
194. Kreuser ED, Xiros N, Hetzel WD, Heimpel H. Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 1987;113(3):260-266.
195. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, Fuchs M, Diehl V, Engert A. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol* 2008;19(10):1795-1801.
196. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, Josting A, Pfistner B, Diehl V, Engert A. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008;111(1):71-76.
197. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, Ott HW, Hofer S, Pluetschow A, Diehl V, Engert A, Borchmann P, Group obotGHS. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Annals of Oncology* 2010;21(10):2052-2060.

198. Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tomišić R, Baaijens MHA, Bortolus R, Lybeert MLM, van der Maazen RWM, Girinsky T, Demeestere G, Lugtenburg P, Lievens Y, de Jong D, Pinna A, Henry-Amar M. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology*Physics* 2007;67(1):19-30.
199. Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert MLM, Keuning JJ, Carde P, Girinsky T, van der Maazen RWM, Tomšić R, Vovk M, van Hoof A, Demeestere G, Lugtenburg PJ, Thomas J, Schroyens W, De Boeck K, Baars JW, Kluin-Nelemans JC, Carrie C, Aoudjhane M, Bron D, Eghbali H, Smit WJGM, Meerwaldt JH, Hagenbeek A, Pinna A, Henry-Amar M. Involved-Field Radiotherapy for Advanced Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2003;348(24):2396-2406.
200. Fermé C, Mounier N, Casasnovas O, Brice P, Divine M, Sonet A, Bouafia F, Bastard-Stamatoullas A, Bordessoule D, Voillat L, Reman O, Blanc M, Gisselbrecht C. 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):4636-4642.
201. Brice P, Colin P, Berger F, de Kerviler E, Diviné M, Bouaffia F, Kerneis Y, Blanc M, Lepage E, Fermé C. Advanced hodgkin disease with large mediastinal involvement can be treated with eight cycles of chemotherapy alone after a major response to six cycles of chemotherapy. *Cancer* 2001;92(3):453-459.
202. 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). *J Clin Oncol* 2010;28(20):3352-3359.
203. Laskar S, Gupta T, Vimal S, Muckaden MA, Saikia TK, Pai SK, Naresh KN, Dinshaw KA. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol* 2004;22(1):62-68.
204. Savage KJ, Connors JM, Villa DR, Hapgood G, Gerrie AS, Shenkier TN, Scott DW, Gascoyne RD, Benard F, Morris J, Pickles T, Parsons C, Wilson D, Sehn LH: Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma Patients with a Negative PET-Scan Following Treatment with ABVD Have Excellent Outcomes without the Need for Consolidative Radiotherapy Regardless of Disease Bulk at Presentation. In: 57th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting: December 5-8, 2015; Orlando, FL, USA. 2015.
205. Bouliotis G, Bessell EM. Hodgkin disease (1973-2002): long-term survival and cure fractions. *Leuk Lymphoma* 2015;56(5):1278-1285.
206. Sjoberg J, Halthur C, Kristinsson SY, Landgren O, Nygell UA, Dickman PW, Bjorkholm M. Progress in Hodgkin lymphoma: a population-based study on patients diagnosed in Sweden from 1973-2009. *Blood* 2012;119(4):990-996.
207. van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen MLG, Lemmens VEPP, Peters WG, Coebergh JWW. Independent prognostic effect of co-morbidity in lymphoma patients: Results of the population-based Eindhoven Cancer Registry. *European Journal of Cancer* 2005;41(7):1051-1057.
208. Stark GL, Wood KM, Jack F, Angus B, Proctor SJ, Taylor PR, on behalf of the Northern Region Lymphoma G. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *British Journal of Haematology* 2002;119(2):432-440.
209. Kennedy BJ, Fremgen AM, Menck HR. Hodgkin's disease survival by stage and age. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000;48(3):315-317.
210. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, Mareschal S, Camus V, Rahal I, Franchi P, Lanic H, Tilly H. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br J Haematol* 2015;170(2):179-184.
211. Andjelic B, Mihaljevic B, Jakovic L. ABVD as the Treatment Option in Advanced Hodgkin's Lymphoma Patients Older than 45 Years. *Pathology & Oncology Research* 2012;18(3):675-680.

212. Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, Nabhan C, Karmali R, Hanson B, Parsons B, Smith S, Larsen A, McKoy JM, Jovanovic B, Gregory S, Gordon LI, Smith SM. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood* 2012;119(3):692-695.
213. Kolstad A, Nome O, Delabie J, Lauritzen GF, Fossa A, Holte H. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2007;48(3):570-576.
214. Thyss A, Saada E, Gastaud L, Peyrade F, Re D. Hodgkin's Lymphoma in Older Patients: an Orphan Disease? *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6(1):e2014050.
215. Björkholm M, Svedmyr E, Sjöberg J. How we treat elderly patients with Hodgkin lymphoma. *Current Opinion in Oncology* 2011;23(5):421-428.
216. Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly: A clinical review of treatment and outcome, past, present and future. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009;71(3):222-232.
217. Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, Watson GC, Lucraft HH, Mainou-Fowler T, Culligan D, Galloway MJ, Wood KM, McNally RJQ, James PW, Goodlad JR: Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study, vol. 119; 2012.
218. Halbsguth T, Böll B, Borchmann P, Diehl V. The Unique Characteristics and Management of Patients Over 60 Years of Age with Classic Hodgkin Lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2011;6(3):164-171.
219. Böll B, Bredenfeld H, Görgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, Markova J, Keller U, Graeven U, Kremers S, Geissler M, Trenn G, Fuchs M, von Tresckow B, Eichenauer DA, Borchmann P, Engert A: Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma, vol. 118; 2011.
220. Halbsguth TV, Nogová L, Mueller H, Sieniawski M, Eichenauer DA, Schober T, Nisters-Backes H, Borchmann P, Diehl V, Engert A, Josting A: Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG), vol. 116; 2010.
221. Levis A, Merli F, Tamiazzo S, Arcari A, Bellei M, Brugiattelli M, Federico M, Liberati M, Partesotti G, Pregno P, Scalabrini DR, Sabiu D, Salvi F, Stelitano C. ABVD Versus VEPEMB in Elderly Hodgkin's Lymphoma Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110(11):2322-.
222. Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, Adamo F, Bertini M, Cavaliere E, Gavarotti P, Genua A, Liberati M, Pavone V, Pietrasanta D, Ricetti MM, Scalabrini DR, Salvi F, Vitolo U, Angelucci E, Boccadoro M, Gallo E, Mandelli F. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Annals of Oncology* 2004;15(1):123-128.
223. Evens AM, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, Wagner H, Gospodarowicz M, Cheson BD, Stiff PJ, Advani R, Miller TP, Hoppe RT, Kahl BS, Horning SJ. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *British Journal of Haematology* 2013;161(1):76-86.
224. Landgren O, Algernon C, Axdorph U, Nilsson B, Wedelin C, Porwit-MacDonald A, Grimfors G, Björkholm M. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica* 2003;88(4):438-444.
225. Weekes CD, Vose JM, Lynch JC, Weisenburger DD, Bierman PJ, Greiner T, Bociek G, Enke C, Bast M, Chan WC, Armitage JO, Group ftNLS. Hodgkin's Disease in the Elderly: Improved Treatment Outcome With a Doxorubicin-Containing Regimen. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(4):1087-1093.

226. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV, Bordoni RE, Friedberg JW, Sharman JP, Palanca-Wessels MC, Wang Y, Yashenchak CA. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood* 2015.
227. Harris NL. Shades of gray between large B-cell lymphomas and Hodgkin lymphomas: differential diagnosis and biological implications. *Mod Pathol* 2013;26(S1):S57-70.
228. Gerber NK, Atoria CL, Elkin EB, Yahalom J. Characteristics and Outcomes of Patients With Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma Versus Those With Classical Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Analysis. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* 2015;92(1):76-83.
229. Saarinen S, Pukkala E, Vahteristo P, Mäkinen MJ, Franssila K, Aaltonen LA. High Familial Risk in Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(7):938-943.
230. Nogová L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rüdiger T, Josting A, Bredenfeld H, Skripnitchenko R, Müller R-P, Müller-Hermelink H-K, Diehl V, Engert A. Lymphocyte-Predominant and Classical Hodgkin's Lymphoma: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(3):434-439.
231. Lazarovici J, Dartigues P, Brice P, Obéric L, Gaillard I, Hunault-Berger M, Broussais-Guillaumot F, Gyan E, Bologna S, Nicolas-Virelizier E, Touati M, Casasnovas O, Delarue R, Orsini-Piocelle F, Stamatoullas A, Gabarre J, Fornecker L-M, Gastinne T, Peyrade F, Roland V, Bachy E, André M, Mounier N, Fermé C. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a Lymphoma Study Association retrospective study. *Haematologica* 2015;100(12):1579-1586.
232. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, Horwich A, Thomas K, Wotherspoon A. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Annals of Oncology* 2010;21(10):2061-2068.
233. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, Delmer A, Reman O, Morschhauser F, Coiffier B, Bosly A, Diviné M, Brice P. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2010;116(3):631-639.
234. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann M-L, Harris N, Jaffe E, Poppema S, Harris M, Franssila K, van Krieken J, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Stein H. Clinical Presentation, Course, and Prognostic Factors in Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease and Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Disease: Report From the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(3):776.
235. McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, Hall GW, Lambert J, Leach M, Marafioti T, McNamara C, the British Committee for Standards in H. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology* 2016;172(1):32-43.
236. Eichenauer DA, Fuchs M, Plütschow A, Klimm B, Halbsguth T, Boll B, von Tresckow B, Nogova L, Borchmann P, Engert A. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2011;118(16):4363-4365.
237. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, Bartlett NL. Mature Results of a Phase II Study of Rituximab Therapy for Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(9):912-918.
238. Appel B, Ehrlich P, Chen L, Hutchison RE, Hodgson DC, Constine LS, Schwartz CL. Treatment of pediatric stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with surgical resection alone: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstracts* 2012;30(15_suppl):9524.
239. Mauz-Korholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, Shankar A, Dorffel W, Wallace WH, Schellong G, Robert A, Korholz D, Oberlin O, Hall GW, Landman-Parker J. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;110(1):179-185.
240. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Behringer K, Diehl V, Eich HT, Borchmann P, Engert A. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(26):2857-2862.

241. Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood* 2011;118(17):4585-4590.
242. Wirth A, Yuen K, Barton M, Roos D, Gogna K, Pratt G, Macleod C, Bydder S, Morgan G, Christie D. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer* 2005;104(6):1221-1229.
243. Feugier P, Labouyrie E, Djeridane M, Jenabian A, Dubrulle V, Berthou C, Ghandour C, Desablens B, Chaït Y, Casassus P, Delwail V, Ifrah N, Le Mevel A, Lamy T, Brière J, Colonna P, Andrieu J-M. Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus exten... *Blood* 2004;104(9):2675-2681.
244. Chen RC, Chin MS, Ng AK, Feng Y, Neuberger D, Silver B, Pinkus GS, Stevenson MA, Mauch PM. Early-Stage, Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma: Patient Outcomes From a Large, Single-Institution Series With Long Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(1):136-141.
245. Appel BE, Chen L, Buxton A, Wolden SL, Hodgson DC, Nachman JB. Impact of low-dose involved-field radiation therapy on pediatric patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood & Cancer* 2012;59(7):1284-1289.
246. Shankar A, Hall GW, Gonde-Grosjean S, Hasenclever D, Leblanc T, Hayward J, Lambilliotte A, Daw S, Perel Y, McCarthy K, Lejars O, Coulomb A, Oberlin WO, Wallace WH, Landman-Parker J. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma - an Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer* 2012;48(11):1700-1706.
247. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, Natkunam Y, Bartlett NL, Horning SJ. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003;101(11):4285-4289.
248. Fanale MA, Lai C-M, McLaughlin P, Romaguera JE, Fayad L, Hagemeister FB, Samaniego F, Rodriguez MA, Neelapu SS, Shah JJ, Kwak L, Dong W, Reed V, Dabaja BS, Popat UR, Younes A. Outcomes of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma (NLPHL) Patients Treated with R-CHOP. *Blood* 53th American Society of Hematology Annual Meeting 2010;116(21):2812.
249. Gerber NK, Atoria CL, Elkin EB, Yahalom J. Characteristics and outcomes of patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma versus those with classical Hodgkin lymphoma: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(1):76-83.
250. Advani RH, Hoppe RT. XVIII. Management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 2015;33 Suppl 1:90-95.
251. McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, Hall GW, Lambert J, Leach M, Marafioti T, McNamara C. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2016;172(1):32-43.
252. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, Bartlett NL. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32(9):912-918.
253. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, Poppema S, Harris M, Franssila K, van Krieken J, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Stein H. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999;17(3):776-783.
254. Nogova L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rudiger T, Josting A, Bredenfeld H, Skripnitchenko R, Muller RP, Muller-Hermelink HK, Diehl V, Engert A. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(3):434-439.

255. Xing KH, Connors JM, Lai A, Al-Mansour M, Sehn LH, Villa D, Klasa R, Shenkier T, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: a matched pair outcome analysis. *Blood* 2014;123(23):3567-3573.
256. Fanale MA, Lai C-M, McLaughlin P, Romaguera J, Fayad L, Hagemester F, Samaniego F, Rodriguez MA, Neelapu SS, Shah JJ, Kwak L, Dong W, Reed V, Dabaja BS, Papat U, Younes A. Outcomes of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma (NLPHL) Patients Treated with R-CHOP. *Blood* 2010;116(21):2812.
257. Kasamon YL, Jacene HA, Gocke CD, Swinnen LJ, Gladstone DE, Perkins B, Link BK, Popplewell LL, Habermann TM, Herman JM, Matsui WH, Jones RJ, Ambinder RF. Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012;119(18):4129-4132.
258. Younes A, Oki Y, McLaughlin P, Copeland AR, Goy A, Pro B, Feng L, Yuan Y, Chuang HH, Macapinlac HA, Hagemester F, Romaguera J, Samaniego F, Fanale MA, Dabaja BS, Rodriguez MA, Dang N, Kwak LW, Neelapu SS, Fayad LE. Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012;119(18):4123-4128.
259. Farrell K, McKay P, Leach M. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma behaves as a distinct clinical entity with good outcome: evidence from 14-year follow-up in the West of Scotland Cancer Network. *Leuk Lymphoma* 2011;52(10):1920-1928.
260. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert ML, Keuning JJ, Carde P, Girinsky T, van der Maazen RW, Tomsic R, Vovk M, van Hoof A, Demeestere G, Lugtenburg PJ, Thomas J, Schroyens W, De Boeck K, Baars JW, Kluin-Nelemans JC, Carrie C, Aoudjhane M, Bron D, Eghbali H, Smit WG, Meerwaldt JH, Hagenbeek A, Pinna A, Henry-Amar M. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003;348(24):2396-2406.
261. Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, Jones SE, Miller TP, Van Slyck E, Grozea PN, Morrison FS, Coltman CA, Jr., Fisher RI. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med* 1994;120(11):903-912.
262. Bernard M, Tsang RT: Hodgkin's Lymphoma. In: *Decision making in radiation oncology*. Edited by Lu JJ, Brady LW, vol. 2. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011: 771-809.
263. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, Boissevain F, De Wit M, Mezger J, Duhmke E, Willich N, Muller RP, Schmidt BF, Renner H, Muller-Hermelink HK, Pfistner B, Wolf J, Hasenclever D, Loffler M, Diehl V. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3601-3608.
264. Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, van't Veer MB, Brice P, Diviné M, Morschhauser F, Carde P, Eghbali H, Henry-Amar M. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials; the 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). *J Clin Oncol* 2005;16S(June 1 supplement):6505.
265. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, Kral Z, Greil R, Topp MS, Meissner J, Zijlstra JM, Soekler M, Stein H, Eich HT, Mueller RP, Diehl V, Borchmann P, Engert A. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(9):907-913.
266. Shahidi M, Kamangari N, Ashley S, Cunningham D, Horwich A. Site of relapse after chemotherapy alone for stage I and II Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 2006;78(1):1-5.
267. Hoskin PJ, Diez P, Williams M, Lucraft H, Bayne M. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(1):49-58.
268. Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, Van Der Maazen R, Aleman B, Paumier A, Meijnders P, Lievens Y, Noordijk E, Poortmans P. The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *Radiother Oncol* 2008;88(2):202-210.

269. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, Meijnders P, Ghalibafian M, Meerwaldt J, Noordijk E. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;79(3):270-277.
270. Campbell BA, Hornby C, Cunningham J, Burns M, MacManus M, Ryan G, Lau E, Seymour JF, Wirth A. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin lymphoma: a dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. *Ann Oncol* 2012;23(5):1259-1266.
271. Koeck J, Abo-Madyan Y, Lohr F, Stieler F, Kriz J, Mueller RP, Wenz F, Eich HT. Radiotherapy for early mediastinal Hodgkin lymphoma according to the German Hodgkin Study Group (GHSG): the roles of intensity-modulated radiotherapy and involved-node radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):268-276.
272. Murray L, Sethugavalan B, Robertshaw H, Bayman E, Thomas E, Gilson D, Prestwich RJ. Involved Node, Site, Field and Residual Volume Radiotherapy for Lymphoma: A Comparison of Organ at Risk Dosimetry and Second Malignancy Risks. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27(7):401-410.
273. Weber DC, Peguret N, Dipasquale G, Cozzi L. Involved-node and involved-field volumetric modulated arc vs. fixed beam intensity-modulated radiotherapy for female patients with early-stage supra-diaphragmatic Hodgkin lymphoma: a comparative planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(5):1578-1586.
274. Kriz J, Spickermann M, Lechrich P, Schmidberger H, Reinartz G, Eich H, Haverkamp U. Breath-hold technique in conventional APPA or intensity-modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma : Comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT. *Strahlenther Onkol* 2015;191(9):717-725.
275. Campbell BA, Voss N, Pickles T, Morris J, Gascoyne RD, Savage KJ, Connors JM. Involved-nodal radiation therapy as a component of combination therapy for limited-stage Hodgkin's lymphoma: a question of field size. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5170-5174.
276. Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius IR, Petersen PM, Specht L. Involved node radiation therapy: an effective alternative in early-stage hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(4):1057-1065.
277. Filippi AR, Ciammella P, Piva C, Ragona R, Botto B, Gavarotti P, Merli F, Vitolo U, Iotti C, Ricardi U. Involved-site image-guided intensity modulated versus 3D conformal radiation therapy in early stage supradiaphragmatic Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(2):370-375.
278. Paumier A, Ghalibafian M, Beaudre A, Ferreira I, Pichenot C, Messai T, Lessard NA, Lefkopoulos D, Girinsky T. Involved-node radiotherapy and modern radiation treatment techniques in patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):199-205.
279. Girinsky T, Auperin A, Ribrag V, Elleuch M, Ferme C, Bonniaud G, Ruelle C, Alberini JL, Celebic A, Edeline V. Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(5):1047-1052.
280. Metwally H, Courbon F, David I, Filleron T, Blouet A, Rives M, Izar F, Zerdoud S, Plat G, Vial J, Robert A, Laprie A. Coregistration of prechemotherapy PET-CT for planning pediatric Hodgkin's disease radiotherapy significantly diminishes interobserver variability of clinical target volume definition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(3):793-799.
281. Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P, Botticella A, Ciammella P, Franco P, Borca VC, Ragona R, Tofani S, Ricardi U. Different IMRT solutions vs. 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiat Oncol* 2012;7:186.
282. Aznar MC, Maraldo MV, Schut DA, Lundemann M, Brodin NP, Vogelius IR, Berthelsen AK, Specht L, Petersen PM. Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma: deep inspiration breath-hold, IMRT, or both? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(1):169-174.
283. Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, Beaudre A, Blanchard P, el Nemr M, Azoury F, al Hamokles H, Lefkopoulos D, Girinsky T. Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1522-1527.

284. Hirsch A, Vander Els N, Straus DJ, Gomez EG, Leung D, Portlock CS, Yahalom J. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1297-1305.
285. McKeage MJ, Evans BD, Atkinson C, Perez D, Forgeson GV, Dady PJ. Carbon monoxide diffusing capacity is a poor predictor of clinically significant bleomycin lung. *New Zealand Clinical Oncology Group. J Clin Oncol* 1990;8(5):779-783.
286. Ngeow J, Tan IB, Kanesvaran R, Tan HC, Tao M, Quek R, Lim ST. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2011;90(1):67-72.
287. Canellos GP, Duggan D, Johnson J, Niedzwiecki D. How important is bleomycin in the adriamycin + bleomycin + vinblastine + dacarbazine regimen? *J Clin Oncol* 2004;22(8):1532-1533.
288. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, Sasse S, Fuchs M, Topp MS, Soekler M, Mathas S, Meissner J, Wilhelm M, Koch P, Lindemann HW, Schalk E, Semrau R, Kriz J, Vieler T, Bentz M, Lange E, Mahlberg R, Hassler A, Vogelhuber M, Hahn D, Mezger J, Krause SW, Skoetz N, Boll B, von Tresckow B, Diehl V, Hallek M, Borchmann P, Stein H, Eich H, Engert A. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2014.
289. Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, Osborne EM, Reddy JP, Akhtari M, Reed V, Arzu I, Allen PK, Wogan CF, Fanale MA, Oki Y, Turturro F, Romaguera J, Fayad L, Fowler N, Westin J, Nastoupil L, Hagemeister FB, Rodriguez MA, Ahmed S, Nieto Y, Dabaja B. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for hodgkin and non-hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(1):175-182.
290. Fox AM, Dosoretz AP, Mauch PM, Chen YH, Fisher DC, LaCasce AS, Freedman AS, Silver B, Ng AK. Predictive factors for radiation pneumonitis in Hodgkin lymphoma patients receiving combined-modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):277-283.
291. Matthews JH. Pulmonary toxicity of ABVD chemotherapy and G-CSF in Hodgkin's disease: possible synergy. *Lancet* 1993;342(8877):988.
292. Dirix LY, Schrijvers D, Druwe P, Van den Brande J, Verhoeven D, Van Oosterom AT. Pulmonary toxicity and bleomycin. *Lancet* 1994;344(8914):56.
293. Minuk LA, Monkman K, Chin-Yee IH, Lazo-Langner A, Bhagirath V, Chin-Yee BH, Mangel JE. Treatment of Hodgkin lymphoma with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine without routine granulocyte-colony stimulating factor support does not increase the risk of febrile neutropenia: a prospective cohort study. *Leuk Lymphoma* 2012;53(1):57-63.
294. Evens AM, Cilley J, Ortiz T, Gounder M, Hou N, Rademaker A, Miyata S, Catsaros K, Augustyniak C, Bennett CL, Tallman MS, Variakojis D, Winter JN, Gordon LI. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol* 2007;137(6):545-552.
295. Ahmed BM, Al-Zakwani IS. Incidence, outcome and predictors of bleomycin pulmonary toxicity in a university hospital in Oman. *J Oncol Pharm Pract* 2013;19(1):3-7.
296. Saxman SB, Nichols CR, Einhorn LH. Pulmonary toxicity in patients with advanced-stage germ cell tumors receiving bleomycin with and without granulocyte colony stimulating factor. *Chest* 1997;111(3):657-660.
297. Younes A, Fayad L, Romaguera J, Pro B, Goy A, Wang M. Safety and efficacy of once-per-cycle pegfilgrastim in support of ABVD chemotherapy in patients with Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer* 2006;42(17):2976-2981.
298. Engel C, Loeffler M, Schmitz S, Tesch H, Diehl V. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2000;11(9):1105-1114.
299. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol* 2007;18(2):376-380.

300. Chand VK, Link BK, Ritchie JM, Shannon M, Wooldridge JE. Neutropenia and febrile neutropenia in patients with Hodgkin's lymphoma treated with doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2006;47(4):657-663.
301. Silvestri F, Fanin R, Velisig M, Barillari G, Virgolini L, Zaja F, Russo D, Baccarani M. The role of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in maintaining dose intensity during conventional-dose chemotherapy with ABVD in Hodgkin's disease. *Tumori* 1994;80(6):453-458.
302. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005;103(9):1916-1924.
303. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106(10):2258-2266.
304. Ho P, Sherman P, Grigg A. Intermittent granulocyte colony-stimulating factor maintains dose intensity after ABVD therapy complicated by neutropenia. *Eur J Haematol* 2012;88(5):416-421.
305. Nangalia J, Smith H, Wimperis JZ. Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support. *Leuk Lymphoma* 2008;49(8):1530-1536.
306. Sax L, Levac K, Granic A, Abdallah M, McFarlane T. Algorithm for White Cell Growth Factors (G-CSF) Support. London Health Sciences Centre 2008;2 pages(Consulté en juillet 2015).
307. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leighl NB, Perkins CL, Somlo G, Wade JL, Wozniak AJ, Armitage JO. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015.
308. Terasawa T, Nihashi 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.
309. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, 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):522-529.
310. Advani R, Maeda L, Lavori P, Quon A, Hoppe R, Breslin S, Rosenberg SA, Horning SJ. Impact of positive positron emission tomography on prediction of freedom from progression after Stanford V chemotherapy in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3902-3907.
311. Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, Kim H, Takvorian T, Ng AK, Mauch PM, Canellos GP, van den Abbeele AD. 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.
312. Hutchings M, Mikhael 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):1160-1168.
313. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, Luminari S, Vitolo U, Sancetta R, Iannitto E, Trentin L, Stelitano C, Tavera S, Biggi A, Castagnoli A, Versari A, Greganin M, Pelosi E, Torchio P, Levis A. 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):475-481.
314. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, Buus S, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Berthelsen AK, Specht L. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107(1):52-59.
315. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E, Stefoni V, Castellucci P, Fina M, Farshad M, Pileri S, Baccarani M. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol* 2006;17(8):1296-1300.

316. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, Patti C, Loft A, Di Raimondo F, D'Amore F, Biggi A, Vitolo U, Stelitano C, Sancetta R, Trentin L, Luminari S, Iannitto E, Viviani S, Pierri I, Levis A. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3746-3752.
317. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, Nishashi T, Nagai H. 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. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1906-1914.
318. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, Meignan M, Mikhaeel GN, Loft A, Zaucha JM, Seymour JF, Hofman MS, Rigacci L, Pulsoni A, Coleman M, Dann EJ, Trentin L, Casasnovas O, Rusconi C, Brice P, Bolis S, Viviani S, Salvi F, Luminari S, Hutchings M. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica* 2014;99(6):1107-1113.
319. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, Meignan M, Malkowski B, Hofman MS, Barrington SF. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med* 2013;54(5):683-690.
320. Oki Y, Chuang H, Chasen B, Jessop A, Pan T, Fanale M, Dabaja B, Fowler N, Romaguera J, Fayad L, Hagemaster F, Rodriguez MA, Neelapu S, Samaniego F, Kwak L, Younes A. The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;165(1):112-116.
321. Markova J, Kahraman D, Kobe C, Skopalova M, Mocikova H, Klaskova K, Dedeckova K, Eich HT, Boll B, Dietlein M, Kozak T. Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2012;53(1):64-70.
322. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, Broccoli A, Puccini B, Castagnoli A, Vaggelli L, Zanoni L, Argnani L, Baccarani M, Fanti S. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(1):4-12.
323. Kostakoglu L, Schoder H, Johnson JL, Hall NC, Schwartz LH, Straus DJ, LaCasce AS, Jung SH, Bartlett NL, Canellos GP, Cheson BD. Interim [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone? *Leuk Lymphoma* 2012;53(11):2143-2150.
324. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, Israel D, Feng Y, Neuberg D, Toomey CE, Hochberg EP, Canellos GP, Abramson JS. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22(4):910-915.
325. Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, LaCasce AS, Czerninski J, Ng AK. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol* 2009;20(11):1848-1853.
326. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A, Naumann R, Spaepen K, Hicks RJ, Weber WA, Reske SN, Schwaiger M, Schwartz LH, Zijlstra JM, Siegel BA, Cheson BD. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):571-578.
327. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG, Bihl H. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001;91(2):302-310.
328. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, Franke WG, Ehninger G. 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.

329. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansen S, Dietlein M, Bischoff S, Bohlen H, Wolf J, Schicha H, Diehl V, Tesch H. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 2001;98(10):2930-2934.
330. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-586.
331. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50(8):1257-1260.
332. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, Almquist H, Loft A, Hojgaard L, Federico M, Gallamini A, Smith P, Johnson P, Radford J, O'Doherty MJ. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):1824-1833.
333. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-3068.
334. Société canadienne du cancer. La vie après un traitement du cancer. Consulté en juin 2015 2015; <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-journey/life-after-cancer/?region=qc>.
335. Friedmann AM, Wolfson JA, Hudson MM, Weinstein HJ, Link MP, Billett A, Larsen EC, Yock T, Donaldson SS, Marcus K, Krasin MJ, Howard SC, Metzger ML. Relapse after treatment of pediatric Hodgkin lymphoma: outcome and role of surveillance after end of therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(9):1458-1463.
336. Voss SD, Chen L, Constine LS, Chauvenet A, Fitzgerald TJ, Kaste SC, Slovis T, Schwartz CL. Surveillance computed tomography imaging and detection of relapse in intermediate- and advanced-stage pediatric Hodgkin's lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2635-2640.
337. El-Galaly TC, Mylam KJ, Bogsted M, Brown P, Rossing M, Gang AO, Haglund A, Arboe B, Clausen MR, Jensen P, Pedersen M, Bukh A, Jensen BA, Poulsen CB, d'Amore F, Hutchings M. Role of routine imaging in detecting recurrent lymphoma: A review of 258 patients with relapsed aggressive non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2014;89(6):575-580.
338. Bestawros A, Foltz L, Srour N, Savage KJ, Connors JM. Patients' and physicians' roles in detecting recurrent Hodgkin lymphoma following complete remission. *Ann Oncol* 2013;24(5):1359-1363.
339. Goldschmidt N, Or O, Klein M, Savitsky B, Paltiel O. The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2011;90(2):165-171.
340. Dryver ET, Jernstrom H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer* 2003;89(3):482-486.
341. Torrey MJ, Poen JC, Hoppe RT. Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1123-1130.
342. El-Galaly TC, Hutchings M, Mylam KJ, Brown P, Bukh A, Johnsen HE, Kamper P, Loft A, Iyer V, Gormsen LC, Nielsen AL, Bogsted M, d'Amore F. Impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography staging in newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma: fewer cases with stage I disease and more with skeletal involvement. *Leuk Lymphoma* 2014;55(10):2349-2355.
343. Dann EJ, Berkahn L, Mashiah T, Frumer M, Agur A, McDiarmid B, Bar-Shalom R, Paltiel O, Goldschmidt N. Hodgkin lymphoma patients in first remission: routine positron emission tomography/computerized tomography imaging is not superior to clinical follow-up for patients with no residual mass. *Br J Haematol* 2014;164(5):694-700.
344. Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, Trnec M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Ann Oncol* 2010;21(6):1222-1227.

345. Petrausch U, Samaras P, Veit-Haibach P, Tschopp A, Soyka JD, Knuth A, Hany TF, Mischo A, Renner C, Schaefer NG. Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up? *Ann Oncol* 2010;21(5):1053-1057.
346. El-Galaly TC, Mylam KJ, Brown P, Specht L, Christiansen I, Munksgaard L, Johnsen HE, Loft A, Bukh A, Iyer V, Nielsen AL, Hutchings M. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs. *Haematologica* 2012;97(6):931-936.
347. Levine JM, Weiner M, Kelly KM. Routine use of PET scans after completion of therapy in pediatric Hodgkin disease results in a high false positive rate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(9):667.
348. Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD, Aquino SL, Crowley D, Toomey C, Lacasce AS, Feng Y, Neuberger DS, Hochberg EP. Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. *Cancer* 2010;116(16):3835-3842.
349. Crocchiolo R, Fallanca F, Giovacchini G, Ferreri AJ, Assanelli A, Verona C, Pescarollo A, Bregni M, Ponzoni M, Gianolli L, Fazio F, Ciceri F. Role of 18FDG-PET/CT in detecting relapse during follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2009;88(12):1229-1236.
350. Zinzani PL, Tani M, Trisolini R, Fanti S, Stefoni V, Alifano M, Castellucci P, Musuraca G, Dalpiaz G, Alinari L, Marchi E, Fina M, Pellegrini C, Farsad M, Cancellieri A, Busca A, Canini R, Pileri S, Baccarani M, Boaron M. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. *Haematologica* 2007;92(6):771-777.
351. Rhodes MM, Delbeke D, Whitlock JA, Martin W, Kuttlesch JF, Frangoul HA, Shankar S. Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(5):300-306.
352. Picardi M, Pugliese N, Cirillo M, Zeppa P, Cozzolino I, Ciancia G, Pettinato G, Salvatore C, Quintarelli C, Pane F. Advanced-stage Hodgkin lymphoma: US/chest radiography for detection of relapse in patients in first complete remission--a randomized trial of routine surveillance imaging procedures. *Radiology* 2014;272(1):262-274.
353. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, Specht L, Anselmo AP, Aviles A, Biti G, Bogatyreva T, Bonadonna G, Brillant C, Cavalieri E, Diehl V, Eghbali H, Ferme C, Henry-Amar M, Hoppe R, Howard S, Meyer R, Niedzwiecki D, Pavlovsky S, Radford J, Raemaekers J, Ryder D, Schiller P, Shakhhtarina S, Valagussa P, Wilimas J, Yahalom J. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol* 2006;17(12):1749-1760.
354. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, Hoskin PJ, Lister TA, Radford JA, Rohatiner AZ, Linch DC. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4096-4104.
355. Alm El-Din MA, El-Badawy SA, Taghian AG. Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: general review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5):1291-1297.
356. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(1):25-31.
357. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, Schaapveld M, van Heerde P, Burgers JM, Somers R, Aleman BM. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000;18(3):487-497.
358. Metayer C, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, Joensuu T, van Leeuwen FE, van't Veer MB, Curtis RE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Gospodarowicz M, Travis LB. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2435-2443.
359. Alm El-Din MA, Hughes KS, Finkelstein DM, Betts KA, Yock TI, Tarbell NJ, Aisenberg AC, Taghian AG. Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):69-74.

360. Wahner-Roedler DL, Nelson DF, Croghan IT, Achenbach SJ, Crowson CS, Hartmann LC, O'Fallon WM. Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin lymphoma: Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2003;78(6):708-715.
361. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Pukkala E, Lynch CF, Pee D, Smith SA, Van't Veer MB, Joensuu T, Storm H, Stovall M, Boice JD, Jr., Gilbert E, Gail MH. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1428-1437.
362. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, van den Berg H, Russell NS, Broeks A, Baaijens MH, Aleman BM, van Leeuwen FE. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4239-4246.
363. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, Heydarian M, Tsang R, Pintilie M, Xu T, Huang L, Sachs RK, Brenner DJ. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;110(11):2576-2586.
364. Koh ES, Tran TH, Heydarian M, Sachs RK, Tsang RW, Brenner DJ, Pintilie M, Xu T, Chung J, Paul N, Hodgson DC. A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiat Oncol* 2007;2:13.
365. Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Al-Mansour MM, Al-Fayea TM, Al-Foheidi M, Bayer AM, Elmasri OA. Increased risk of second lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Lung* 2013;191(1):117-134.
366. Lee L, Pintilie M, Hodgson DC, Goss PE, Crump M. Screening mammography for young women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19(1):62-67.
367. Ng AK, Garber JE, Diller LR, Birdwell RL, Feng Y, Neuberg DS, Silver B, Fisher DC, Marcus KJ, Mauch PM. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31(18):2282-2288.
368. Schoenfeld JD, Mauch PM, Das P, Silver B, Marcus KJ, Stevenson MA, Ng AK. Lung malignancies after Hodgkin lymphoma: disease characteristics, detection methods and clinical outcome. *Ann Oncol* 2012;23(7):1813-1818.
369. Milano MT, Li H, Constine LS, Travis LB. Variables affecting survival after second primary lung cancer: A population-based study of 187 Hodgkin's lymphoma patients. *J Thorac Dis* 2012;4(1):22-29.
370. Wattson DA, Hunink MG, DiPiro PJ, Das P, Hodgson DC, Mauch PM, Ng AK. Low-dose chest computed tomography for lung cancer screening among Hodgkin lymphoma survivors: a cost-effectiveness analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(2):344-353.
371. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, Kok WE, Aleman BM, van Leeuwen FE. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175(6):1007-1017.
372. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, Hoskin PJ, Lister A, Radford JA, Rohatiner AZ, Linch DC. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(3):206-214.
373. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, Kooijman K, Roesink J, van der Maazen R, Darby SC, Aleman BM, van Leeuwen FE. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2015.
374. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):743-749.
375. Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, Koscielny S, Elfassy E, Raoux F, Carde P, Santos MD, Marginaud JP, Sabatier L, Ghalibafian M, Paul JF. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(1):59-66.

376. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L, Greenbaum N, Mauch P, Lipshultz SE. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3139-3148.
377. Groarke JD, Tanguturi VK, Hainer J, Klein J, Moslehi JJ, Ng A, Forman DE, Di Carli MF, Nohria A. Abnormal exercise response in long-term survivors of hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(6):573-583.
378. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, Ness KK, Yasui Y, Devine K, Tonorezos E, Soares-Miranda L, Sklar CA, Douglas PS, Robison LL, Oeffinger KC. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014;32(32):3643-3650.
379. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Jr., Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(8):1575-1581.
380. Illes A, Jona A, Miltenyi Z. Brentuximab vedotin for treating Hodgkin's lymphoma: an analysis of pharmacology and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11(3):451-459.
381. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341(8852):1051-1054.
382. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009411.
383. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Muller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9323):2065-2071.
384. Sureda A, Constans M, Iriondo A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ, Petit J, Lopez A, Lahuerta JJ, Carreras E, Garcia-Conde J, Garcia-Larana J, Cabrera R, Jarque I, Carrera D, Garcia-Ruiz JC, Pascual MJ, Rifon J, Moraleda JM, Perez-Equiza K, Albo C, Diaz-Mediavilla J, Torres A, Torres P, Besalduch J, Marin J, Mateos MV, Fernandez-Ranada JM, Sierra J, Conde E. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005;16(4):625-633.
385. Smith SD, Moskowitz CH, Dean R, Pohlman B, Sobecks R, Copelan E, Andresen S, Bolwell B, Maragulia JC, Vanak JM, Sweetenham J, Moskowitz AJ. Autologous stem cell transplant for early relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres. *Br J Haematol* 2011;153(3):358-363.
386. Greaves P, Wilson A, Matthews J, Brown DL, Auer R, Montoto S, Lister TA, Gribben JG. Early relapse and refractory disease remain risk factors in the anthracycline and autologous transplant era for patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre intention-to-treat analysis. *Br J Haematol* 2012;157(2):201-204.
387. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, Al-Farsi K, Nagy T, Franke N, Tsang R, Keating A, Crump M, Kuruvilla J. Different response to salvage chemotherapy but similar post-transplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2010;95(9):1496-1502.
388. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, Horwitz S, Moskowitz AJ, Noy A, Palomba L, Perales MA, Portlock C, Straus D, Maragulia JC, Schoder H, Yahalom J. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012;119(7):1665-1670.
389. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, Grewal R, Hamlin PA, Horwitz S, Kobos R, Kumar A, Matasar M, Noy A, Palomba ML, Perales MA, Portlock CS, Sauter C, Shukla N, Steinhilber P, Straus D, Trippett T, Younes A, Zelenetz A, Moskowitz CH. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(3):284-292.

390. Cocorocchio E, Peccatori F, Vanazzi A, Piperno G, Calabrese L, Botteri E, Travaini L, Preda L, Martinelli G. High-dose chemotherapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma patients: a reappraisal of prognostic factors. *Hematol Oncol* 2013;31(1):34-40.
391. Devillier R, Coso D, Castagna L, Brenot Rossi I, Anastasia A, Chiti A, Ivanov V, Schiano JM, Santoro A, Chabannon C, Balzarotti M, Blaise D, Bouabdallah R. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica* 2012;97(7):1073-1079.
392. Mocikova H, Pytlik R, Markova J, Steinerova K, Kral Z, Belada D, Trnkova M, Trneny M, Koza V, Mayer J, Zak P, Kozak T. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52(9):1668-1674.
393. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, Nozza A, Sarina B, Morengi E, Castagna L, Tirelli U, Balzarotti M. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92(1):35-41.
394. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, Zelenetz AD, Cheson BD, Canellos GP. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007;18(6):1071-1079.
395. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, Louie D, Gonzales M, Walits J, Coady-Lyons N, Qin J, Frank R, Bertino JR, Goy A, Noy A, O'Brien JP, Straus D, Portlock CS, Yahalom J. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97(3):616-623.
396. Akhtar S, El Weshi A, Abdelsalam M, Hussaini H, Janabi I, Rahal M, Maghfoor I. Primary refractory Hodgkin's lymphoma: outcome after high-dose chemotherapy and autologous SCT and impact of various prognostic factors on overall and event-free survival. A single institution result of 66 patients. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(7):651-658.
397. Arranz R, Tomas JF, Gil-Fernandez JJ, Martinez-Chamorro C, Granados E, Alegre A, Figuera A, Vazquez L, Camara R, Fernandez-Ranada JM. Autologous stem cell transplantation (ASCT) for poor prognostic Hodgkin's disease (HD): comparative results with two CBV regimens and importance of disease status at transplant. *Bone Marrow Transplant* 1998;21(8):779-786.
398. Brice P, Bastion Y, Divine M, Nedellec G, Ferrant A, Gabarre J, Reman O, Lepage E, Ferme C. Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients. *Cancer* 1996;78(6):1293-1299.
399. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, Divine M, Andre M, Aoudjane M, Fleury J, Anglaret B, Baruchel A, Sensebe L, Colombat P. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant* 1997;20(1):21-26.
400. Constans M, Sureda A, Terol MJ, Arranz R, Caballero MD, Iriondo A, Jarque I, Carreras E, Moraleda JM, Carrera D, Leon A, Lopez A, Albo C, Diaz-Mediavilla J, Fernandez-Abellan P, Garcia-Ruiz JC, Hernandez-Navarro F, Mataix R, Petit J, Pascual MJ, Rifon J, Garcia-Conde J, Fernandez-Ranada JM, Mateos MV, Sierra J, Conde E. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. *Ann Oncol* 2003;14(5):745-751.
401. Czyz J, Dziadziuszko R, Knopinska-Postuszuy W, Hellmann A, Kachel L, Holowiecki J, Gozdzik J, Hansz J, Avigdor A, Nagler A, Osowiecki M, Walewski J, Mensah P, Jurczak W, Skotnicki A, Sedzimirska M, Lange A, Sawicki W, Sulek K, Wach M, Dmoszynska A, Kus A, Robak T, Warzocha K. Outcome and prognostic factors in advanced Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a study of 341 patients. *Ann Oncol* 2004;15(8):1222-1230.
402. Engelhardt BG, Holland DW, Brandt SJ, Chinratanalab W, Goodman SA, Greer JP, Jagasia MH, Kassim AA, Morgan DS, Ruffner KL, Schuening FG, Wolff S, Bitting R, Suller P, Stein RS. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: prognostic features and outcomes. *Leuk Lymphoma* 2007;48(9):1728-1735.

403. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, Hoppe RT, Long GD, Hu WW, Wong RM, Brown BW, Blume KG. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 1997;89(3):801-813.
404. Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J, Rudolph C, Diehl V, Engert A. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002;20(1):221-230.
405. Lazarus HM, Loberiza FR, Jr., Zhang MJ, Armitage JO, Ballen KK, Bashey A, Bolwell BJ, Burns LJ, Freytes CO, Gale RP, Gibson J, Herzig RH, LeMaistre CF, Marks D, Mason J, Miller AM, Milone GA, Pavlovsky S, Reece DE, Rizzo JD, van Besien K, Vose JM, Horowitz MM. Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry (ABMTR). *Bone Marrow Transplant* 2001;27(4):387-396.
406. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, Arora M, Ramsay NK, Orchard PJ, MacMillan ML, Burns LJ. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(10):1065-1072.
407. Martinez C, Salamero O, Arenillas L, Duque J, Lopez-Guillermo A, Rovira M, Urbano-Ispizua A, Fernandez-Aviles F, Carreras E, Montserrat E. Autologous stem cell transplantation for patients with active Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of 61 patients from a single institution. *Leuk Lymphoma* 2007;48(10):1968-1975.
408. Perz JB, Giles C, Szydlo R, O'Shea D, Sanz J, Chaidos A, Wagner S, Davis J, Loaiza S, Marin D, Apperley J, Olavarria E, Rahemtulla A, Lampert I, Naresh K, Samson D, MacDonald D, Kanfer EJ. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(1):41-47.
409. Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ, Barnett MJ, Fairey RN, Klingemann HG, Nantel SH, O'Reilly S, Shepherd JD, Sutherland HJ, et al. Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide +/- cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Blood* 1994;83(5):1193-1199.
410. Shafer JA, Heslop HE, Brenner MK, Carrum G, Wu MF, Liu H, Ahmed N, Gottschalk S, Kamble R, Leung KS, Myers GD, Bollard CM, Krance RA. Outcome of hematopoietic stem cell transplant as salvage therapy for Hodgkin's lymphoma in adolescents and young adults at a single institution. *Leuk Lymphoma* 2010;51(4):664-670.
411. Stiff PJ, Unger JM, Forman SJ, McCall AR, LeBlanc M, Nademanee AP, Bolwell BJ, Fisher RI. The value of augmented preparative regimens combined with an autologous bone marrow transplant for the management of relapsed or refractory Hodgkin disease: a Southwest Oncology Group phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(8):529-539.
412. Sureda A, Arranz R, Iriando A, Carreras E, Lahuerta JJ, Garcia-Conde J, Jarque I, Caballero MD, Ferra C, Lopez A, Garcia-Larana J, Cabrera R, Carrera D, Ruiz-Romero MD, Leon A, Rifon J, Diaz-Mediavilla J, Mataix R, Morey M, Moraleda JM, Altes A, Lopez-Guillermo A, de la Serna J, Fernandez-Ranada JM, Sierra J, Conde E. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Espanol de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1395-1404.
413. Viviani S, Di Nicola M, Bonfante V, Di Stasi A, Carlo-Stella C, Matteucci P, Magni M, Devizzi L, Valagussa P, Gianni AM. Long-term results of high-dose chemotherapy with autologous bone marrow or peripheral stem cell transplant as first salvage treatment for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a single institution experience. *Leuk Lymphoma* 2010;51(7):1251-1259.

414. Wheeler C, Eickhoff C, Elias A, Ibrahim J, Ayash L, McCauley M, Mauch P, Schwartz G, Eder JP, Mazanet R, Ferrara J, Rimm JJ, Guinan E, Bierer B, Gilliland G, Churchill WH, Ault K, Parsons S, Antman K, Schnipper L, Tepler I, Gaynes L, Frei E, 3rd, Kadin M, Antin J. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous transplantation in Hodgkin's disease: a prognostic model for treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997;3(2):98-106.
415. Akhtar S, Al-Sugair AS, Abouzied M, Alkadhi Y, Dingle M, Abdelsalam M, Soudy H, Darwish A, Eltigani A, Elhassan TA, Nabil-Ahmed M, Maghfoor I. Pre-transplant FDG-PET-based survival model in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: outcome after high-dose chemotherapy and auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(12):1530-1536.
416. Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, Whalen VL, Kessinger A, Vose JM, Armitage JO. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2002;13(9):1370-1377.
417. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, Homb A, Dehdashti F, Abboud CN, Dipersio JF, Stockerl-Goldstein KE, Uy GL, Vij R, Westervelt P, Bartlett NL, Fehniger TA. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(11):1646-1652.
418. Gopal AK, Metcalfe TL, Gooley TA, Pagel JM, Petersdorf SH, Bensinger WI, Holmberg L, Maloney DG, Press OW. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemoresistant Hodgkin lymphoma: the Seattle experience. *Cancer* 2008;113(6):1344-1350.
419. Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, Popplewell L, Siddiqi T, Thomas SH, Mott M, Sahebi F, Armenian S, Leonard J, Nademanee A, Forman SJ. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2136-2140.
420. Zinzani PL, Pellegrini C, Cantonetti M, Re A, Pinto A, Pavone V, Rigacci L, Celli M, Broccoli A, Argnani L, Pulsoni A. Brentuximab Vedotin in Transplant-Naive Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: Experience in 30 Patients. *Oncologist* 2015.
421. Onishi M, Graf SA, Holmberg L, Behnia S, Shustov AR, Schiavo K, Philip M, Libby EN, Cassaday RD, Pagel JM, Roden JE, Maloney DG, Green DJ, Till BG, Press OW, Smith SD, Gopal AK. Brentuximab vedotin administered to platinum-refractory, transplant-naive Hodgkin lymphoma patients can increase the proportion achieving FDG PET negative status. *Hematol Oncol* 2014.
422. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, Dorken B, Hossfeld DK, Diehl V, Engert A. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13(10):1628-1635.
423. Aparicio J, Segura A, Garcera S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A, Pastor M. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10(5):593-595.
424. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;106(2):353-360.
425. Colwill R, Crump M, Couture F, Danish R, Stewart AK, Sutton DM, Scott JG, Sutcliffe SB, Brandwein JM, Keating A. Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995;13(2):396-402.
426. Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, Schober T, Boettcher HD, Schulz U, Muller RP, Diehl V, Engert A. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1522-1529.

427. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853-1862.
428. Goda JS, Massey C, Kuruvilla J, Gospodarowicz MK, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Keating A, Crump M, Tsang RW. Role of salvage radiation therapy for patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma who failed autologous stem cell transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):e329-335.
429. Biswas T, Culakova E, Friedberg JW, Kelly JL, Dhakal S, Liesveld J, Phillips GL, Constine LS. Involved field radiation therapy following high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant benefits local control and survival in refractory or recurrent Hodgkin lymphoma. *Radiother Oncol* 2012;103(3):367-372.
430. Kahn S, Flowers C, Xu Z, Esiashvili N. Does the addition of involved field radiotherapy to high-dose chemotherapy and stem cell transplantation improve outcomes for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(1):175-180.
431. Wendland MM, Asch JD, Pulsipher MA, Thomson JW, Shrieve DC, Gaffney DK. The impact of involved field radiation therapy for patients receiving high-dose chemotherapy followed by hematopoietic progenitor cell transplant for the treatment of relapsed or refractory Hodgkin disease. *Am J Clin Oncol* 2006;29(2):189-195.
432. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333(23):1540-1545.
433. Falini B, Pileri S, Pizzolo G, Durkop H, Flenghi L, Stirpe F, Martelli MF, Stein H. CD30 (Ki-1) molecule: a new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood* 1995;85(1):1-14.
434. Inghirami G, Pileri SA. Anaplastic large-cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 2011;28(3):190-201.
435. Seattle Genetics. Monographie de produit de ADCETRIS. 2013. 47 p.
436. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, Bartlett NL, Cheson BD, de Vos S, Forero-Torres A, Moskowitz CH, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Kennedy DA, Sievers EL, Chen R. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183-2189.
437. Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, Advani RH, Franklin AR, Kennedy DA, Han TH, Sievers EL, Bartlett NL. A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2012;18(1):248-255.
438. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010;363(19):1812-1821.
439. Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, Vitolo U, Luminari S, Zaja F, Corradini P, Spina M, Brusamolino E, Gianni AM, Santoro A, Botto B, Derenzini E, Pellegrini C, Argnani L. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica* 2013;98(8):1232-1236.
440. Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Chi X, Sievers EL, Younes A. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015;125(8):1236-1243.
441. Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, Tan RD, Cai S, Wu E, Gautam A, Chi A, Huebner D. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015;31(7):1377-1389.

442. Onishi M, Graf SA, Holmberg L, Behnia S, Shustov AR, Schiavo K, Philip M, Libby EN, Cassaday RD, Pagel JM, Roden JE, Maloney DG, Green DJ, Till BG, Press OW, Smith SD, Gopal AK. Brentuximab vedotin administered to platinum-refractory, transplant-naïve Hodgkin lymphoma patients can increase the proportion achieving FDG PET negative status. *Hematological Oncology* 2015;33(4):187-191.
443. Garciaz S, Coso D, Peyrade F, Furst S, Duran S, Chetaille B, Brenot-Rossi I, Devillier R, Granata A, Blaise D, Bouabdallah R. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol* 2014;32(4):187-191.
444. Gibb A, Jones C, Bloor A, Kulkarni S, Illidge T, Linton K, Radford J. Brentuximab vedotin in refractory CD30(+) lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica* 2013;98(4):611-614.
445. Sasse S, Rothe A, Goergen H, Eichenauer DA, Lohri A, Kreher S, Jager U, Bangard C, Kuhnert G, Boll B, von Tresckow B, Engert A. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naïve relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(10):2144-2148.
446. Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Kennedy DA, Younes A. Brentuximab Vedotin in Transplant-Naïve Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Analysis of Two Phase I Studies. *The Oncologist* 2012;17(8):1073-1080.
447. Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS). Avis: Adcétris – Lymphome de Hodgkin. Juin 2014. Consulté en ligne: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2014/Adcetriss_LH_2014_06_CAV.pdf.
448. Institut national d'excellence en sante et en services sociaux. Extrait d'avis au ministre: Adcétris - Lymphome de Hodgkin [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2014/Adcetriss_LH_2014_06_CAV.pdf; consulté le 17 février 2016] 2014.
449. Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, Sakai T, Hishizawa M, Tashima M, Kondo T, Ohmori K, Kurata M, Hayashi T, Uchiyama T. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;111(6):3220-3224.
450. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer* 2015;112(9):1421-1427.
451. Jiang Y, Li Y, Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis* 2015;6:e1792.
452. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311-319.
453. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, Snyder ES, Ricart AD, Balakumaran A, Rose S, Moskowitz CH. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol* 2016.
454. Ansell S, Armand P, Timmerman JM, Shipp MA, Garelik MBB, Zhu L, Lesokhin AM. Nivolumab in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (R/R cHL): Clinical Outcomes from Extended Follow-up of a Phase 1 Study (CA209-039). *Blood* 2015;126(23):583.
455. Ansell S, Armand P, Timmerman JM, Shipp MA, Garelik MBB, Zhu L, Lesokhin AM. Nivolumab in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (R/R cHL): Clinical Outcomes from Extended Follow-up of a Phase 1 Study (CA209-039). *Blood* 2015;126(23).
456. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, Horwich A, Thomas K, Wotherspoon A. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma--clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Ann Oncol* 2010;21(10):2061-2068.

457. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, Delmer A, Reman O, Morschhauser F, Coiffier B, Bosly A, Divine M, Brice P. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer* 2010;116(3):631-639.
458. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28(5):793-799.
459. Akhtar S, Elhassan TA, Edesa W, Rauf MS, Zahir MN, Maghfoor I. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2015.
460. Karuturi M, Hosing C, Fanale M, Medeiros LJ, Alousi AM, de Lima MJ, Qazilbash MH, Kebriaei P, Younes A, Khouri I, Andersson BS, Champlin R, Anderlini P, Popat U. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(6):991-994.
461. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000;96(5):1889-1899.
462. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, Natkunam Y, Bartlett NL, Horning SJ. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003;101(11):4285-4289.
463. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, Driessen C, Rudiger T, Muller-Hermelink K, Diehl V, Engert A. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2003;101(2):420-424.
464. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rudiger T, Borchmann P, Schnell R, Diehl V, Engert A, Reiser M. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008;111(1):109-111.

