

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Lymphomes de Hodgkin

Questions d'actualité

SYNTHÈSE

COLLECTION

Avis & Recommandations

PLACE DE LA TEP-FDG

ACTUALITÉS SUR LE TRAITEMENT
DES FORMES LOCALISÉES
ET DISSÉMINÉES

FORMES PÉDIATRIQUES

SUIVI DES PATIENTS

DESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

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

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

MESURE 19 :

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

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

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

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



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



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

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

TABLE DES MATIÈRES

1.	MÉTHODE.....	4
2.	SYNTHÈSE	8
	Intitulé de la question 1	
	La TEP-FDG doit-elle être un des examens de référence du bilan initial d'extension d'un lymphome de Hodgkin ?.....	8
	Intitulé de la question 2	
	Formes localisées sus-diaphragmatiques sans facteur de risque : quel est le protocole optimal de chimiothérapie (nombre de cycles) et de radiothérapie (doses) ? Peut-on définir une population de patients pour laquelle une chimiothérapie seule pourrait être recommandée ?	9
	Intitulé de la question 3	
	Formes localisées sus-diaphragmatiques avec au moins un facteur de risque : quelle population pourrait bénéficier d'une chimiothérapie seule, sans irradiation ?	11
	Intitulé de la question 4	
	Formes disséminées : quel est le protocole de référence de chimiothérapie initiale (ABVD <i>versus</i> BEACOPP renforcé) ?	14
	Intitulé de la question 5	
	Formes disséminées : existe-t-il un bénéfice de la radiothérapie en cas de réponse partielle à la chimiothérapie ?	15
	Intitulé de la question 6	
	Dans le traitement des formes de l'enfant et de l'adolescent, existe-t-il une indication pour une chimiothérapie seule, sans irradiation ?	16
	Intitulé de la question 7	
	Évaluation précoce de la réponse : existe-t-il une indication à la réalisation d'une TEP-FDG en cours de traitement initial ?.....	18
	Intitulé de la question 8	
	Évaluation de la réponse : existe-t-il une indication à la réalisation d'une TEP-FDG en fin de traitement initial ?.....	20
	Intitulé de la question 9	
	Quelles sont les modalités du suivi sur les premières années et à long terme ?	22
3.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	27
4.	GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION	33
5.	RELECTEURS	34

1. Méthode

1.1. Organisation de l'expertise

1.1.1. Constitution du groupe de travail

Ces recommandations nationales ont été produites en collaboration avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des patients atteints de lymphome de Hodgkin (cf. chapitre 4. Groupe de travail et coordination). Les experts de ce groupe de travail externe ont été nommés par l'INCa sur proposition des sociétés savantes sollicitées.

1.1.2. Dispositif de prévention des conflits d'intérêts

Tous les experts ont rempli une déclaration publique d'intérêts, analysée selon la grille de dépistage prévue par l'INCa¹.

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

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

¹ Le dispositif de prévention des conflits d'intérêt et les déclarations d'intérêt sont disponibles à l'adresse suivante : http://www.e-cancer.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=3193&Itemid=2569

1.2. Identification des questions d'actualité traitées

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

1.2.1. Identification de l'actualité

❖ Publications scientifiques récentes et bibliométrie

Afin d'identifier les sujets d'actualité sur le lymphome de Hodgkin, une recherche des articles (méta-analyses, essais randomisés, études prospectives ou rétrospectives, revues systématiques) parus au cours des trois dernières années a été menée dans treize revues sélectionnées en fonction de leur facteur d'impact sur la base de données *Medline*[®] (revues généralistes ou spécialisées en oncologie ou en hématologie) : *New England journal of medicine*, *Nature*, *Journal of the American medical association*, *Public library of science medicine*, *Annals of oncology*, *The Lancet*, *The Lancet oncology*, *Journal of clinical oncology*, *British medical journal*, *Haematologica*, *Blood*, la *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, *Bulletin du cancer*)². Cette recherche a permis d'identifier 179 références ; 77 ont été retenues (ont été exclues les études de recherche fondamentale sur le lymphome de Hodgkin).

❖ Congrès

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

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

❖ Recueil du besoin auprès des professionnels

Le département des recommandations a initié pour la première fois un recueil des besoins auprès des professionnels de santé. Pour ce faire, une sollicitation des 25 réseaux régionaux de cancérologie a été menée afin de constituer un panel national de praticiens représentatif des spécialités médicales impliquées dans la prise en charge des lymphomes de Hodgkin, de leur mode d'exercice et de leur répartition géographique. Quarante-sept professionnels ont ainsi été sollicités par questionnaire au cours du mois d'avril 2011. Le questionnaire a recueilli pour chaque professionnel ses propositions de questions à traiter³. Chaque proposition devait être argumentée selon l'impact attendu en termes de santé publique (en particulier selon l'amélioration attendue de la prise en charge, réduction de la morbidité liée à la maladie ou à ses traitements et gain en qualité de vie).

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

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

❖ Expertise du groupe de travail

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

1.2.2. Méthode d'élaboration des recommandations

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

- sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature (cf. tableau 1) ;
- et sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

L'analyse critique de la littérature a porté sur 69 articles publiés entre 2006 et 2011 (1996–2011 pour la question relative aux formes pédiatriques, 1990–2011 pour la question relative au suivi des patients)⁴. Le groupe de travail s'est réuni à quatre reprises entre le 31 mai 2011 et le 26 mars 2012.

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

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

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

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

Tableau 1. Niveaux de preuve

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

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

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

1.2.3. Relecture nationale

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

Au total, le document a été adressé à ce panel de 128 professionnels et représentants de patients pour relecture du 10 février au 21 mars 2012. Une grille de relecture pour les professionnels et une grille de relecture pour les représentants de patients ont été proposées permettant une appréciation générale du document et par question traitée *via* une évaluation quantitative (cotation) et qualitative (commentaires). Les commentaires colligés ont été revus avec les membres du groupe de travail. Ils ont permis la finalisation du document. Les personnes qui ont participé à la relecture nationale sont nommées à la fin du document (cf. chapitre 5. Relecteurs).

2. Synthèse

Intitulé de la question 1

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

Au regard de ses performances intrinsèques, la TEP-FDG s'avère utile pour améliorer la qualité de l'évaluation ganglionnaire et extraganglionnaire en complétant les données des autres examens d'imagerie (niveau de preuve C).

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer de manière satisfaisante les performances de la TEP-FDG dans l'évaluation extraganglionnaire par organe (niveau de preuve C).

La TEP-FDG permet d'améliorer la stadification des patients et peut également induire une modification de la stratégie thérapeutique pour certains patients (niveau de preuve C).

En revanche, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact de la TEP-FDG sur le pronostic de la maladie (niveau de preuve C).

Recommandations

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

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

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

Intitulé de la question 2

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

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

Deux classifications coexistent et permettent de rendre compte des différents groupes pronostiques (cf. tableau 2).

Tableau 2. Facteurs de risque et groupes thérapeutiques

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

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

❖ Utilisation des critères de l'EORTC

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

Au regard de la supériorité sur la survie sans progression (niveau de preuve B2) du traitement associant une chimiothérapie et une radiothérapie par rapport à une chimiothérapie exclusive retrouvée dans l'essai randomisé H9-F, mené conjointement par l'EORTC et le GELA, l'utilisation d'une chimiothérapie exclusive ne doit pas être recommandée dans les formes localisées sus-

diaphragmatiques sans facteur de risque telles que définies par les critères de l'EORTC. Le traitement de référence reste l'association d'une chimiothérapie composée de 3 cycles d'ABVD et d'une irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy.

❖ Utilisation des critères du GHSG

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

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

Recommandations

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

Utilisation des critères de l'EORTC (cf. tableau 2) :

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

Utilisation des critères du GHSG (cf. tableau 2) :

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

Intitulé de la question 3

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

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

Deux classifications coexistent et permettent de rendre compte des différents groupes pronostiques (cf. tableau 3).

Tableau 3. Facteurs de risque et groupes thérapeutiques

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

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

❖ Utilisation des critères de l'EORTC

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

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

En effet, la comparaison des trois protocoles thérapeutiques évalués (4 cycles d'ABVD *versus* 6 cycles d'ABVD *versus* 4 cycles de BEACOPP standard) associés à une irradiation des territoires initialement

atteints de 30 Gy a montré des survies sans évènement et des survies globales à 4 ans similaires quel que soit le protocole, et une toxicité avec le BEACOPP plus importante (niveau de preuve B2)⁵.

❖ Utilisation des critères du GHSG

Dans l'essai randomisé HD14 publié après la fin de la période de recherche bibliographique, le GHSG a comparé pour les formes intermédiaires une chimiothérapie composée de 4 cycles d'ABVD à une chimiothérapie composée de 2 cycles de BEACOPP renforcé suivis de 2 cycles d'ABVD [VONTRESKOW2012]. Une irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy était ensuite administrée dans les 2 bras évalués. La chimiothérapie 2+2 (BEACOPP renforcé + ABVD) s'est avérée supérieure en termes de survie sans échec au traitement (niveau de preuve B1) et survie sans progression à 5 ans (niveau de preuve B2) par rapport à 4 cycles d'ABVD mais au prix d'une toxicité aiguë plus importante (niveau de preuve B2). La durée du suivi présentée dans l'étude (6 ans) s'avère insuffisante pour mettre en évidence une éventuelle différence de survie globale entre les 2 schémas thérapeutiques évalués.

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

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

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

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

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

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

⁵ Il est également rappelé que le protocole associant une chimiothérapie composée de 4 cycles d'ABVD et d'une irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy est celui retenu dans le cadre de l'essai de phase III randomisé H10 dont l'objectif est d'évaluer la valeur décisionnelle d'une TEP-FDG précoce, après deux cycles de chimiothérapie.

Recommandations

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

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

Utilisation des critères de l'EORTC (cf. tableau 3)

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

Utilisation des critères du GHSG (cf. tableau 3)

Selon les critères du GHSG, pour le groupe intermédiaire, une chimiothérapie (2 cycles de BEACOPP renforcé suivis de 2 cycles d'ABVD) associée à une irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy peut être proposée. La sous-population des stades IIB avec masse médiastinale volumineuse ($M/T > 0,33$) et/ou atteinte extraganglionnaire est considérée et traitée comme des formes disséminées⁶.

6 Cf. questions 5 et 6

Intitulé de la question 4

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

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

❖ Utilisation de l'ABVD

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

❖ Utilisation du BEACOPP renforcé

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

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

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

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

Recommandations

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

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

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

Intitulé de la question 5

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

L'irradiation en cas de réponse partielle à la chimiothérapie initiale permet d'obtenir une survie sans progression à 5 ans supérieure à celle observée en cas de réponse complète sans irradiation complémentaire (niveau de preuve C).

Mais, aucun impact significatif n'a été montré sur la survie sans échec au traitement (niveau de preuve C) et le suivi réalisé au sein des études reste modeste pour évaluer l'impact réel sur la survie globale (niveau de preuve C).

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer de manière satisfaisante l'augmentation potentielle des toxicités en particulier du risque de second cancer radioinduit (niveau de preuve C).

De plus, dans les études analysées, l'évaluation de la réponse a systématiquement été faite selon les anciens critères de réponse, c'est-à-dire à partir d'une évaluation morphologique seule⁷.

Les résultats des études analysées ne tiennent pas compte de l'actualisation de ces critères proposés en 2007 et dans lesquels les résultats de la TEP-FDG sont intégrés⁸.

Recommandations

Une irradiation complémentaire en cas de réponse partielle à la chimiothérapie initiale ne peut être recommandée à titre systématique pour les formes disséminées au regard des changements récents des critères d'évaluation de la réponse⁸. Son indication doit faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire en tenant compte de la chimiothérapie administrée, de la réponse et de l'étendue des volumes à irradier.

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

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

Intitulé de la question 6

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

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

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

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

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

Les indications de la radiothérapie sont actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai européen (protocole EuroNet-PHL-C1⁹). Dans cet essai de phase III, les patients en rémission complète, partielle et négative à la TEP-TDM après 2 cycles d'OEPA ne reçoivent pas d'irradiation complémentaire au terme de la chimiothérapie initiale (2 à 6 cycles) quel que soit leur groupe thérapeutique initial.

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

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

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

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

Recommandations

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

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

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

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

Intitulé de la question 7

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

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

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

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

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

Pour les formes localisées :

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

Pour les formes disséminées :

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

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

Recommandations

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

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

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

Intitulé de la question 8

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

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

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

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

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

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

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

Il est également préconisé de respecter un délai avant de réaliser une TEP-FDG afin de minimiser le risque de faux positif après traitement. Cheson *et al.* précisent qu'il existe un risque de réactions inflammatoires qui peut persister jusqu'à 2 semaines après la chimiothérapie et jusqu'à 2-3 mois en cas de radiothérapie ou de traitement combinant une chimiothérapie et une radiothérapie¹⁰. Afin de minimiser le risque d'erreur d'interprétation, les auteurs préconisent de ne pas réaliser la TEP-FDG avant un minimum de 3 semaines et préférentiellement 6 à 8 semaines après la fin du traitement.

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

Recommandations

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

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

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

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

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

Intitulé de la question 9

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

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

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

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

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

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

Les objectifs de la surveillance sont :

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

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

L'augmentation du risque de cancer du sein après irradiation sus-diaphragmatique pour un lymphome de Hodgkin est bien décrite dans la littérature. Les facteurs de risque actuellement reconnus sont l'exposition à une radiothérapie (risque dose et volume-dépendant), l'âge jeune au traitement et le fait d'être une femme. Le rôle de la chimiothérapie a été montré, mais doit être précisé selon les molécules considérées (cf. tableau 4).

Le risque de cancer du poumon existe pour les patients traités par irradiation ou par certains agents de chimiothérapie (en particulier méchloréthamine et procarbazine). Ce risque est d'autant plus important que le patient est fumeur et qu'il a été traité jeune (cf. tableau 4).

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

Tableau 4. Facteurs de risque des principales complications

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

Recommandations

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

Contrôle de la rémission :

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

Cancer du sein :

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

Cancer du poumon :

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

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

Complications cardiovasculaires :

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

Autres complications :

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

Formes pédiatriques :

Il est rappelé que la SFCE met à disposition des recommandations pour le suivi des patients traités pour un cancer au cours de leur enfance ou adolescence sous formes de fiches d'informations¹⁴.

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

3. Références bibliographiques

Les études analysées sont présentées ci-dessous pour chaque question traitée.

Intitulé de la question 1

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

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

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

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

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

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

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

Intitulé de la question 2

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

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

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

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

Intitulé de la question 3

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

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

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

[VONTRECKOW2012] von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. J Clin Oncol 2012;30(9):907-13.

Intitulé de la question 4

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

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

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

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

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

[FEDERICO2009] Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. Journal of Clinical Oncology 2009;27(5):805-11.

[VIVIANI2011] Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med 2011;365(3):203-12.

Intitulé de la question 5

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

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

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

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

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

Intitulé de la question 6

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

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

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

[KUNG2006] Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, London WB, Ternberg JL, Behm FG et al. POG 8625: a randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with Stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin Disease: a report from the

Children's Oncology Group. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2006;28(6):362-8.

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

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

Intitulé de la question 7

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

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

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

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

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

[GALLAMINI2007] Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(24):3746-52.

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

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

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

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

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

Intitulé de la question 8

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

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

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

[GALLAMINI2006] Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006;91(4):475-81.

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

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

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

[SCHAEFER2007] Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy--is biopsy of

FDG-avid lesions still needed? *Radiology* 2007;244(1):257-62.

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

Intitulé de la question 9

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[TERASAWA2008] 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Groupe de travail et coordination

❖ Groupe de travail

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

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

Josette Brière, anatomopathologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris

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

Aurore Coulomb, anatomopathologiste, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

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

François Dumel, médecin généraliste, Cabinet médical, Audincourt

Christophe Fermé, hématologue, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Théodore Girinsky, radiothérapeute, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Damien Huglo, médecin nucléaire, Hôpital Huriez, Lille

Emmanuel Itti, médecin nucléaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Jean Léon Lagrange, radiothérapeute, Hôpital Henri Mondor, Créteil

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

Alain Rahmouni, radiologue, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Delphine Sénécal, hématologue, Centre hospitalier, Chambéry

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

❖ Institut national du cancer

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

Valérie Mazeau-Woynar, responsable du département

François Planchamp, chargé de projet

Laetitia Verdoni, chef de projet

En collaboration avec

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

5. Relecteurs

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

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

Claudine Sohn, hématologue, Hôpital Font-Pré, Toulon

Aspasia Stamatoullas Bastard, hématologue, Centre Henri Becquerel, Rouen

Juliette Thariat, radiothérapeute, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Antoine Thyss, hématologue, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Mohamed Touati, hématologue, Centre hospitalier universitaire Dupuytren, Limoges

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

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

Pour plus d'informations

www.e-cancer.fr

RECOLYMHODSYN12

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

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