

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

### **THESE** **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 25 septembre 2014 à Poitiers  
par **Monsieur Vincent Fleury**

**Impact de la TEP/TDM au  $^{18}$ FDG dans la prise en charge des patients atteints du lymphome de Hodgkin**

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Rémy Perdrisot

**Membres** :

Monsieur le Professeur René-Jean Bensadoun

Monsieur le Docteur Vincent Delwail

Monsieur le Docteur Bernard Rouillet

**Directeur de thèse** : Madame le Professeur Catherine Cheze-Le Rest



## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

## Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie – radiothérapie (**en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014**)
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
13. DROUOT Xavier, physiologie
14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
15. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
16. FAURE Jean-Pierre, anatomie
17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
20. GILBERT Brigitte, génétique
21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
22. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
23. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
24. GUILLET Gérard, dermatologie
25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
26. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
28. HERPIN Daniel, cardiologie
29. HOUETO Jean-Luc, neurologie
30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
31. IRANI Jacques, urologie
32. JABER Mohamed, cytologie et histologie
33. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
35. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement 2 ans à compter de janvier 2014**)
37. KITZIS Alain, biologie cellulaire
38. KRAMPS Jean-Louis, chirurgie générale
39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
43. MACCHI Laurent, hématologie
44. MARECHAUD Richard, médecine interne
45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
47. MIGEOT Virginie, santé publique
48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
51. NEAU Jean-Philippe, neurologie
52. ORIOT Denis, pédiatrie
53. PACCALIN Marc, gériatrie
54. PAQUEREAU Joël, physiologie
55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
56. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
58. POURRAT Olivier, médecine interne
59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
61. RICHER Jean-Pierre, anatomie
62. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BLAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estèle, parasitologie et mycologie
9. CREMNIER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Veronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

**Professeur des universités de médecine générale**

GOMES DA CUNHA José

**Professeurs associés de médecine générale**

BINDER Philippe  
VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

BIRAULT François  
BOUSSAGON Remy  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphane  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

DEBAIL Didier, professeur certifié  
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère

**Professeurs émérites**

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédiopsychiatre (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BASIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECCO-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Aain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## *Remerciements*

**A Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse,  
L'enseignement reçu à vos côtés a toujours été de qualité,  
J'ai été honoré de votre confiance et de votre bienveillance,  
Soyez assuré de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur René-Jean BENSADOUN,**

Vous m'aviez accueilli dans votre service avec beaucoup de sympathie et d'enthousiasme,  
Vous avez accepté de juger ce travail sans aucune hésitation,  
Soyez assuré de ma profonde gratitude.

**A Monsieur le Docteur Vincent DELWAIL,**

Vous êtes à l'initiative de ce projet et avez accepté de juger son aboutissement,  
Votre expérience rend précieux le regard que vous portez sur cette thèse,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma considération et de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Docteur Bernard ROULLET,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,  
Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service, de m'avoir aidé pour ce sujet qui vous tient à cœur,  
J'ai apprécié votre gentillesse, votre disponibilité et vos conseils,  
Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A Madame le Professeur Catherine CHEZE LE-REST,**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail,  
Vous m'avez appris mon métier avec pédagogie,  
Votre disponibilité et l'encadrement que vous m'apportez sont précieux,  
Qu'il me soit permis de vous témoigner aujourd'hui toute ma reconnaissance.



**Aux médecins du service de Médecine Nucléaire du CHU de Poitiers,**  
Docteurs Marie Hélène Bouin- Pineau, François Salmon et Thierry Rosenberg,  
Merci pour votre temps donné à transmettre votre savoir.

**Aux médecins du service de Médecine Nucléaire d'Angoulême,**  
Docteurs Frédérique Adam Tariel, Ingrid Biancheri et Aurélien Lecoanet,  
Merci de votre accueil, de votre dynamisme, enthousiasme et de tout le temps  
que vous avez consacré à l'apprentissage de mon métier.

**Au personnel des services de Médecine Nucléaire du CHU de Poitiers et du  
CH d'Angoulême,**  
Merci aux manipulateurs, infirmières et secrétaires, pour tous ces bons temps  
passés dans la bonne humeur et votre sympathie.

**Au service de Radiothérapie du CHU de Poitiers,**  
Aux médecins Docteur Antoine Berger, Docteur Roy Chumum, Docteur  
Stéphane Guérif et Docteur Thierry Germain ainsi qu'aux manipulateurs, pour  
votre accueil chaleureux, vos disponibilités et votre bonne humeur.

**Aux services de Radiologie d'Angoulême, de la Rochelle et au service  
d'Oncologie de la Rochelle.**

**A mes deux sous colleurs, Roro et Tonio.**

**A mes amis de fac et d'avant, Cathy, Pasca, Marine, David, Jean Séb,**  
Antoinou et son Head spin, Aude, Laura, Valou, Edouard, Captain Marazi,  
Popo, Romain et Richard.

**A mes amis de Poitiers, Tim, au Lefort de Carlito, Julie, John pop, ceux de la  
pause café Wong, Mathieu et Idriss.**

**A ceux de La Rochelle, Romain, Damien, Sophie et Maryelle pour son aide  
précieuse.**

**A tous mes anciens co –internes en particulier Floriane, Marine et Mathilde.**

**A ceux hors catégorie, JB et ses mots justes, Lolo et Kiké (Todo Mach !),  
Louis le pécheur, Betti, Yogi à mon petit couple de poitevin préféré Guigui et  
Racha et bien sur Mathilde sans qui je n'en serais pas là...Merci pour tout !**

**A ma famille,** grands parents, oncles, tantes, cousins, ma marraine et mon parrain,  
Merci de votre soutien et de vos encouragements

**A mon petit frère et ma petite sœur,**  
Je pense à vous souvent, je vous aime fort.

**A ma maman,**  
Merci de ton soutien, tes encouragements sans cesse répétés, ton optimisme et de ta foi en moi. Je t'aime

**A mon papa,**  
Je pense souvent à toi, j'espère que l'as où tu es, tu es fier de moi.

# Sommaire

<b>Remerciements.....</b>	<b>4</b>
<b>Table des illustrations.....</b>	<b>9</b>
<b>Abréviations.....</b>	<b>11</b>
<b>I] Introduction.....</b>	<b>12</b>
<b>II] Etat de l'art : TEP et maladie de Hodgkin.....</b>	<b>15</b>
<b>1. Le lymphome de Hodgkin : généralités.....</b>	<b>17</b>
1.1 Epidémiologie.....	17
1.2 Facteurs de risque.....	19
1.3 Physiopathologie.....	19
1.4 Mode de révélation et histoire naturelle.....	22
1.5 Bilan d'extension.....	23
1.6 Facteurs pronostiques.....	25
<b>2. Le traitement du lymphome de Hodgkin.....</b>	<b>30</b>
2.1 La chimiothérapie.....	30
2.2 La radiothérapie.....	32
2.3 Traitement des rechutes et des formes réfractaires.....	37
2.4 Les complications tardives.....	38
<b>3. Place de la tomographie par émission de positons au     18FDG dans le lymphome de Hodgkin.....</b>	<b>43</b>
3.1 Rappels de fonctionnement d'une TEP.....	43
3.2 La TEP au <sup>18</sup> FDG dans le bilan initial du LH.....	53
3.3 La TEP au <sup>18</sup> FDG dans l'évaluation en fin de traitement.....	56
3.4 La TEP au <sup>18</sup> FDG dans l'évaluation en cours de traitement.....	62
3.5 La TEP au <sup>18</sup> FDG dans l'évaluation de la maladie résiduelle avant une chimiothérapie de conditionnement et l'autogreffe.....	66

<b>4. Adaptation du traitement en fonction de la réponse métabolique.....</b>	<b>67</b>
4.1 Stade localisé.....	67
4.2 Stade disséminé.....	69
<b>III] Etude réalisée .....</b>	<b>71</b>
<b>1. Objectifs.....</b>	<b>72</b>
<b>2. Matériels et méthodes.....</b>	<b>72</b>
<b>Population étudiée.....</b>	<b>72</b>
<b>Réalisation des examens TEP.....</b>	<b>74</b>
<b>Analyse statistique.....</b>	<b>76</b>
<b>3. Résultats.....</b>	<b>77</b>
<b>Caractéristiques de la population.....</b>	<b>77</b>
<b>Relecture des examens.....</b>	<b>78</b>
<b>Devenir des patients.....</b>	<b>80</b>
<b>4. Discussion.....</b>	<b>90</b>
<b>IV] Conclusion.....</b>	<b>97</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>99</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>105</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>106</b>
<b>Serment.....</b>	<b>107</b>



## Tables de illustrations

### Figures :

<b>Figure 1 :</b> Incidence du lymphome de Hodgkin chez l'homme et la femme en 2012.....	<b>17</b>
<b>Figure 2 :</b> Estimation du nombre de nouveaux cas d'hémopathies en France en 2012.....	<b>18</b>
<b>Figure 3 :</b> Cellule de Reed Sternberg.....	<b>20</b>
<b>Figure 4 :</b> Classification Ann Arbor en fonction du stade.....	<b>25</b>
<b>Figure 5 :</b> Survie globale à 10ans en fonction de : (A) le score PPS ; (B) la classification Ann Arbor ; (C) le score EORTC et (D) le score IPS..	<b>28</b>
<b>Figure 6 :</b> Taux mortalité en fonction des modalités thérapeutiques du lymphome de Hodgkin.....	<b>30</b>
<b>Figure 7 :</b> Evolution des concepts d'irradiation médiastinale dans le lymphome de Hodgkin.....	<b>35</b>
<b>Figure 8 :</b> Exemple RCMI courbes iso doses.....	<b>36</b>
<b>Figure 9 :</b> Phénomène d'annihilation.....	<b>46</b>
<b>Figure 10 :</b> Principe de la détection en coïncidence.....	<b>48</b>
<b>Figure 11 :</b> Les différents types de coïncidence.....	<b>49</b>
<b>Figure 12 :</b> Entrée et métabolisme du <sup>18</sup> F FDG au sein de la cellule..	<b>53</b>
<b>Figure 13 :</b> Survie sans progression en fonction du score IPS.....	<b>62</b>
<b>Figure 14 :</b> Survie sans progression en fonction de la TEP précoce et du score IPS.....	<b>62</b>

<b>Figure 15:</b> Evolution du concept de fixation minimale résiduelle et du seuil de positivité de la TEP précoce.....	<b>64</b>
<b>Figure 16 :</b> Courbe de survie sans progression en fonction de l'évolution des critères d'interprétation.....	<b>65</b>
<b>Figure 17 :</b> Rémission et TEP après 2 cures ABVD.....	<b>81</b>
<b>Figure 18 :</b> Récidive et TEP après 2 cures ABVD.....	<b>82</b>
<b>Figure 19 :</b> Organigramme de l'étude.....	<b>84</b>
<b>Figure 20 :</b> Courbe survie sans progression dans la population de l'étude en fonction des résultats du TEP.....	<b>85</b>
<b>Figure 21 :</b> Courbe survie sans progression chez les patients PPS 1 en fonction de la TEP.....	<b>87</b>
<b>Figure 22 :</b> Courbe survie sans progression chez les patients PPS 2 en fonction de la TEP.....	<b>88</b>
<b>Figure 23 :</b> Courbe survie sans progression chez les patients PPS 3 en fonction de la TEP.....	<b>89</b>

**Tableaux :**

<b>Tableau 1 :</b> Radio-isotopes émetteurs $\beta^+$ .....	<b>45</b>
<b>Tableau 2 :</b> Evaluation ganglionnaire.....	<b>54</b>
<b>Tableau 3 :</b> Evaluation extra ganglionnaire.....	<b>55</b>
<b>Tableau 4:</b> Critères de positivité de la TEP en fin de traitement.....	<b>60</b>
<b>Tableau 5 :</b> Critères de Cheson modifiés.....	<b>61</b>
<b>Tableau 6:</b> Echelle visuelle de Deauville.....	<b>65</b>

<b>Tableau 7</b> : Paramètres techniques de la TEP TDM.....	<b>75</b>
<b>Tableau 8</b> : Les caractéristiques de la population.....	<b>78</b>
<b>Tableau 9</b> : Analyse univariée de la survie sans progression.....	<b>82</b>
<b>Tableau 10</b> : Analyse multivariée de la survie sans progression.....	<b>83</b>

## Abréviations

**ABVD** : Doxorubicine – bléomycine – Vinblastine – Dacarbazine  
**BEACCOOP** : Bléomycine- Etoposide- Doxorubicine- Cyclophosphamide- Vincristine, Procarbazine et Prednisone  
**BEAM** : BCNU- Etoposide – Cytarabine – Melphalan  
**BOM** : biopsie ostéo médullaire  
**CMV** : Cytomégalovirus  
**CRS** : cellules de Reed Sternberg  
**CR – UK** : « Cancer Research United Kingdom »  
**DHAP** : Cisplatine- HD-Cytarabine- Dexaméthasone  
**EBV** : Epstein Barr Virus  
**EORTC** : « European Organisation for Research and Treatment of Cancer »  
**FIL** : « Fondazione Italiana Linfomi »  
**GELA** : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte  
**GITIL** : « Gruppo Italiano Therapie Innovative nei Linfomi »  
**GSHG** : « German Hodgkin lymphoma Study Group »  
**GOELAMS** : Groupe Ouest- Est d'Etude des Leucémies Aigues et autres Maladies du Sang  
**IDM** : infarctus du myocarde  
**IFRT** : « Involved Field RadioTherapy »  
**IHP** : « International Harmonization Project »  
**IMRT** : « Intensity Modulated Radio Therapy »  
**INRT** : « Involved Node Radio Therapy »  
**IPS** : « International Prognostic Score »  
**IWG** : « International Working Group »  
**LH** : Lymphome de Hodgkin  
**MOPP** : Mécholorométhane- Oncovin- Procarbazine- Prédnisolone  
**PPS** : « Prognostic Scoring System »  
**PTV** : « Planned Targeted Volume »  
**RATHL** : « Response-adapted Therapy in Hodgkin Lymphoma »  
**SG** : Survie Globale  
**SSP** : Survie Sans Progression  
**TARC** : « thymus and activation regulated chemokine »  
**TDM** : Tomodensitométrie  
**TEP** : Tomographie par Emission de Positons  
**TEP – TDM** : Tomographie par Emission de Positons couplée à la Tomodensitométrie  
**VABEM** : Vindésine- Adriamycine- BCNU- Etoposide- Méthylprednisolone  
**VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

## ***INTRODUCTION :***

---

Le lymphome de Hodgkin encore appelé la maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne appartenant à la famille des syndromes lymphoprolifératifs. C'est une pathologie peu fréquente, de l'adulte jeune, caractérisée par la présence de volumineuses masses ganglionnaires. Les avancées thérapeutiques ont permis d'atteindre des taux de rémission importants et ceci même à un stade évolué de la maladie.

Les avancées dans la stadification initiale et l'évaluation de la réponse thérapeutique apporté par les différents scores pronostiques, le profil moléculaire et par l'imagerie ont permis de mieux caractériser les patients atteints de la maladie de Hodgkin. Par ailleurs, la TEP s'est imposée comme un examen de référence des explorations des processus tumoraux à la fois dans le bilan initial, l'évaluation en fin de traitement mais également dans l'évaluation en cours de traitement pour juger de l'efficacité de ce dernier. Sa place dans l'évaluation des maladies lymphomateuses agressives est devenue incontournable tant dans le bilan extension initial, l'évaluation précoce et en fin de traitement. Néanmoins l'intérêt d'adapter le traitement en fonction des résultats de la TEP précoce est actuellement débattu.



Dans ce contexte, nous avons réalisé une étude rétrospective, chez des patients atteints de lymphome de Hodgkin traités au CHU de Poitiers par chimiothérapie (ABVD), pour évaluer la valeur pronostique de la TEP précoce et l'impact de l'intensification du traitement en cas d'examen positif. Nous présenterons ici nos résultats après avoir consacré une première partie du document à l'état de l'art sur la maladie de Hodgkin et l'imagerie tomographique.

# **ETAT DE L'ART: TEP ET MALADIE DE HODGKIN**

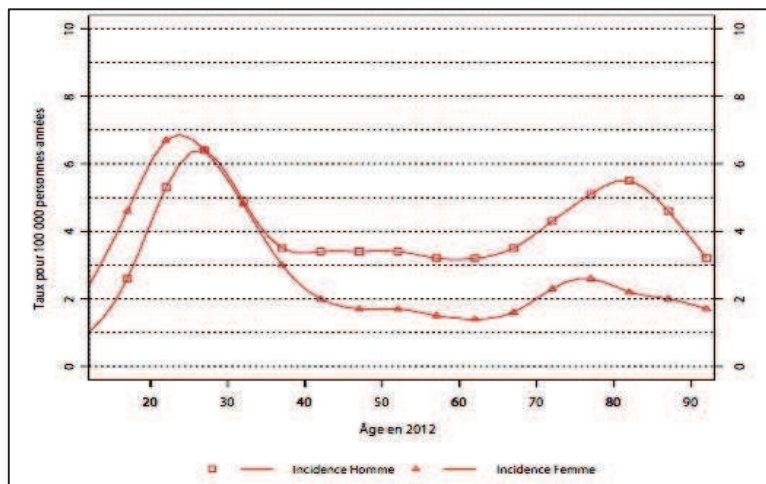
---

# 1. Le Lymphome de Hodgkin : Généralités

## 1.1. Epidémiologie :

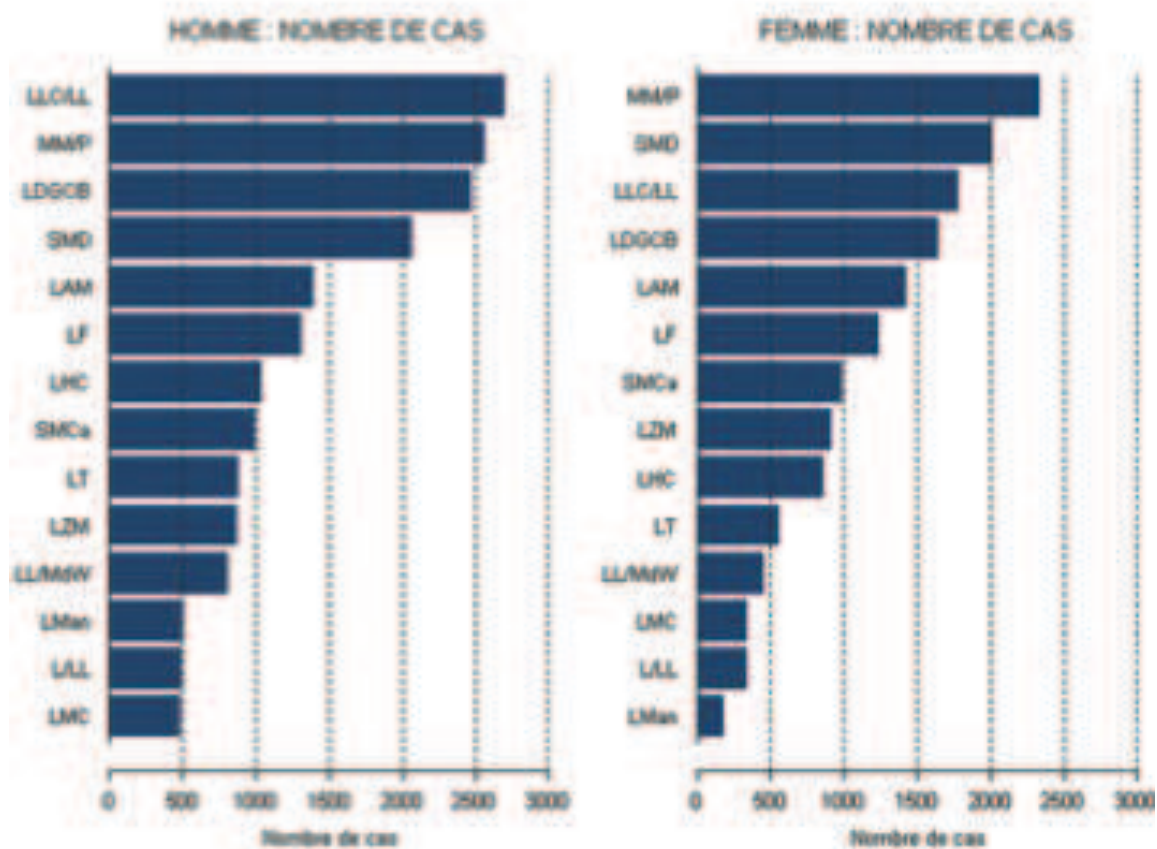
Selon l'institut national de veille sanitaire, le taux d'incidence du lymphome de Hodgkin est de 2,4 pour 100 000 habitants en France en 2000, avec une prédominance masculine (sex ratio H/F de 1,5 à 2). Avec 1 840 nouveaux cas estimés en 2011 le LH est un syndrome lymphoprolifératif peu fréquent, représentant la 6<sup>e</sup> cause d'hémopathie maligne en France (figure2).

Sa courbe de fréquence est bimodale, représentée sur la figure 1, avec un surcroît d'incidence observé dans la population adulte jeune (entre 20 et 30 ans) et la population plus âgée (entre 70 et 80 ans). Depuis les années 1990, on observe une augmentation de l'incidence du LH pour les classes de 15 à 34 ans.



**Figure 1: incidence du lymphome de Hodgkin chez l'homme et la femme en 2012 (selon Invs)**

La médiane de survenue des LH classique est de 32 ans chez la femme et 42 ans chez l'homme.



**Figure 2 : estimation du nombre de nouveaux cas d'hémopathies en France en 2012 (selon Invs).** *L/LL: leucémie/Lymphome lymphoblastique ; LAM: leucémie aiguë myéloïde ; LDGCB: lymphome diffus à grande cellules B ; LF: lymphome folliculaire ; LHC: lymphome de Hodgkin classique ; LL/MdW: lymphome lymphoplasmocytaire/ maladie de Waldenström ; LL/LL: leucémie lymphoïde chronique/ lymphome lymphocytaire ; LMan : lymphome du manteau ; LLC : leucémie myéloïde chronique ; LT : lymphome T/NK à cellules matures ; LZM : lymphome de la zone marginale ; MM/P: myélome multiple et plasmocytaire ; SMCa : autres syndromes myéloprolifératifs chroniques ; SMD : syndromes myélodysplasiques*

## **1.2. Facteurs de risque :**

Des études épidémiologiques ont suggéré l'hypothèse d'une cause virale à la survenue du LH. En effet, le génome de l'EBV a été mis en évidence dans une proportion variable de cas de LH: 15 à 30% des cas de LH sclérosant nodulaire et près de 70% des cas de LH à cellularité mixte. L'infection par le VIH peut se compliquer de la survenue d'un LH sans autant participer à la définition du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Les patients séropositifs ont 10 fois plus de risque de développer un LH que les patients séronégatifs.

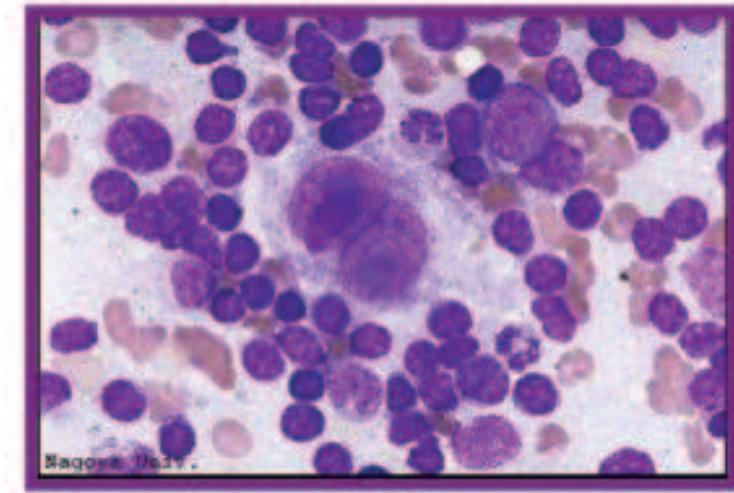
Aucune exposition environnementale n'a montré de lien statistique avec le risque de développer un LH. Cependant plusieurs facteurs, notamment professionnel, sont suspectés tel : les expositions aux pesticides, les solvants organiques et les poussières de bois.

L'hypothèse d'une prédisposition génétique a été avancée mais ne représenterait qu'une très faible minorité des cas.

## **1.3. Physiopathologie :**

Sur le plan histologique, le LH se caractérise par une prolifération maligne lymphoïde B ganglionnaire qui se distingue des autres syndromes lymphoprolifératifs par la présence de rares (1 à 3%) cellules géantes basophiles à noyaux polylobés et multinucléolés en coloration panoptique,

appelées cellules de Reed-Sternberg (CRS), au sein d'un infiltrat inflammatoire réactionnel polymorphe (1).



**Figure 3: Cellule de Reed Sternberg.** *Cellule de grande taille avec un noyau bilobé et à cytoplasme abondant.*

Les CRS expriment les antigènes de cellules lymphoïdes activées (CD30, CD25, HLADR et CD71). Bien qu'étant issue d'une cellule B du centre germinatif, la cellule tumorale acquiert un phénotype aberrant avec la perte des marqueurs de différenciation B (perte du CD20, du CD45, du CD79a et du CD22) et l'acquisition de marqueurs de différenciation d'autres lignées (CD15 et la chimiokine TARC). Les cellules réactionnelles entourant les CRS sont des lymphocytes T CD3 positifs.

En 1965, un classement histologique a été établi à Rye, par un comité international, définissant quatre sous types histologiques en fonction des caractéristiques de l'infiltrat réactionnel fondé sur la présence ou non d'une sclérose annulaire et sur la quantité de lymphocytes (2) :



- Le type 1, la forme dite riche en lymphocytes ( $\leq 5\%$ ),
- Le type 2, le plus fréquent (60 à 80 %) correspondant à la forme classique scléro-nodulaire,
- Le type 3, la forme dite à cellularité mixte (20 à 30 %),
- Le type 4, la forme dite à déplétion lymphocytaire ( $< 1\%$ ).

Les différents types histologiques sont statistiquement associés à des formes cliniques différentes au début de la maladie:

- la forme scléro nodulaire affecte fréquemment les adolescents et les adultes jeunes, avec un début plutôt médiastinal ;
- la forme à cellularité mixte touche plutôt les adultes, avec un début cervical haut, axillaire ou inguinal ;
- le sous-type déplétion lymphocytaire atteint le plus fréquemment les adultes, avec un point de départ inguinal.

La forme riche en lymphocytes a été rapprochée d'une entité ancienne appelée le paraganulome de Poppema et Lennert souvent découvert à un stade clinique précoce, chez des sujets de sexe masculin, à un âge légèrement plus élevé que LH classique, et affecte exceptionnellement le médiastin.

## **1.4. Mode de révélation et histoire naturelle :**

Le LH est souvent découvert suite à l'apparition d'une adénopathie périphérique indolore, cervicale basse ou sus-claviculaire. Néanmoins le point de départ le plus fréquent est médiastinal. L'extension tumorale ganglionnaire se fait à partir de la voie lymphatique, selon une dissémination de proche en proche :

- des territoires intra-thoraciques vers les creux sus-claviculaires et les axillaires;
- d'un site cervical initial vers les creux sus-claviculaires et les axillaires ;
- des territoires sous-diaphragmatiques vers les creux sus-claviculaires, surtout à gauche par l'intermédiaire du canal thoracique, en respectant le plus souvent le médiastin ;
- d'un territoire axillaire vers le territoire sus-claviculaire homolatéral.

En parallèle, la dissémination par voie hématogène est à l'origine des atteintes viscérales et osseuses. L'atteinte hépatique peut également résulter d'une dissémination lymphoïde par l'intermédiaire des ganglions lombo-aortiques et la rate.

La maladie peut se révéler par des signes généraux tels un fébricule persistant (supérieur ou égal à 38° dans le mois précédent), des sueurs nocturnes, un amaigrissement supérieur ou égal à 10% de la masse corporelle dans les 6 derniers mois (en l'absence de cause retrouvée). Plus rarement ce tableau peut être associé à un prurit ou des douleurs des masses tumorales suite à l'ingestion d'alcool.

## **1.5. Bilan d'extension :**

### **A) Clinique**

L'interrogatoire recherche la présence de signes généraux, la date l'apparition et le site de la première adénopathie. L'examen clinique évalue l'ensemble des territoires ganglionnaires superficiels au niveau cervical, axillaire et inguinal et la recherche d'une hépato –splénomégalie.

Les adénopathies cervicales basses des territoires IV, V et VI sous le cricoïde sont souvent associées à une atteinte médiastinale tant dis que les adénopathies cervicales hautes (I, II, III, V et VI au dessus du cricoïde) sont exceptionnellement associées à une atteinte médiastinale mais doit faire rechercher une atteinte ORL par un examen spécialisé.

### **B) Biologie**

Plusieurs examens sont habituellement réalisés lors du bilan initial :

- Un hémogramme pour documenter une anémie, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une hyperéosinophilie ou une lymphopénie ;
- La recherche d'un syndrome inflammatoire par le dosage de la vitesse de sédimentation (facteur pronostique pour les formes localisées sus-diaphragmatiques) ; la mesure de la protéine C réactive,
- Un bilan standard avec un bilan biologique hépatique, un ionogramme, une créatinine et le dosage de l'albumine
- Le taux sérique des *LDH*
- Une biopsie ostéo médullaire, examen de référence pour évaluer la

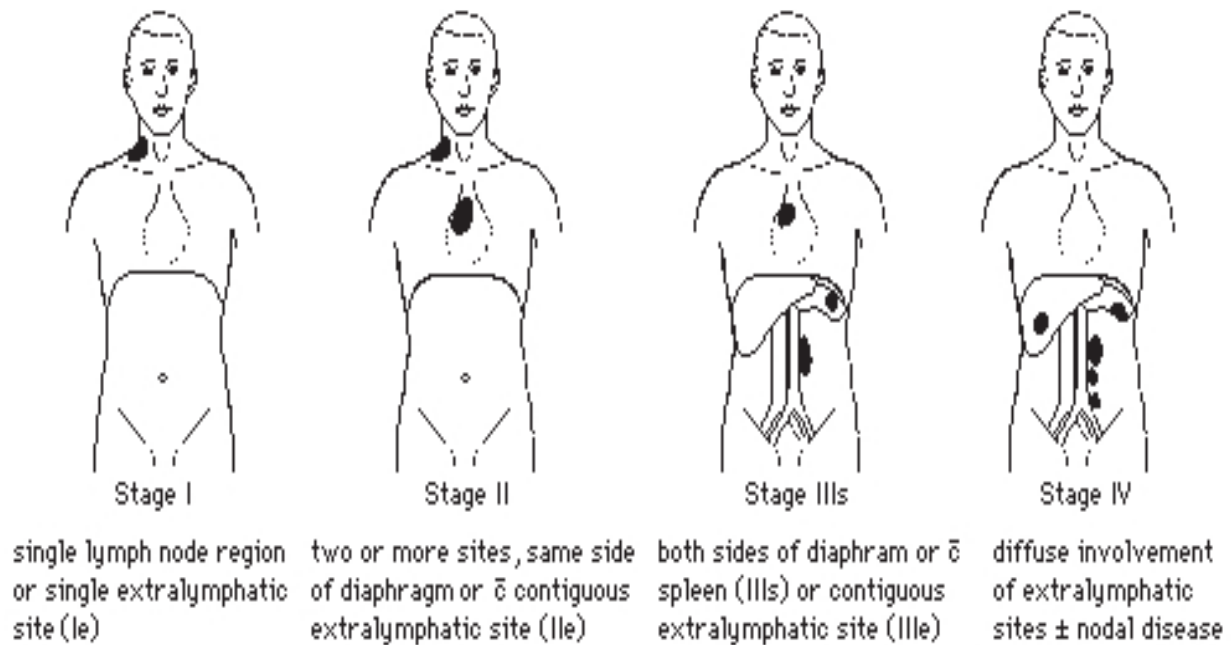
présence d'un envahissement de la moelle osseuse et devant être réalisée en cas de signes généraux, de forme disséminée ou de déficit immunitaire.

### **C) Imagerie**

Plusieurs examens d'imagerie font partie du bilan d'extension initial :

- Une radiographie de thorax à la recherche d'une masse médiastinale ou « masse Bulky » définie par le rapport de la plus grande largeur médiastinale à la largeur du thorax au niveau de D5/D6.
- Une TDM cervico- thoraco- abdomino-pelvienne injectée pour l'évaluation des territoires ganglionnaires sus et sous diaphragmatique. La confirmation d'un éventuel syndrome de tumoral médiastinal. La recherche d'une atteinte viscérale pulmonaire, hépatique ou osseuse. L'épanchement pleural sans cellules tumorales retrouvées dans le liquide pleural ne constitue pas une atteinte viscérale ou une atteinte de contiguïté.
- Une TEP au 18 FDG dont l'intérêt sera développé dans le chapitre 3.2

L'évaluation pré thérapeutique permet une stadification selon la classification d' Ann Arbor modifiée selon Costwolds (3), représentée sur la figure 4, prend en compte la topographie et le nombre de territoires ganglionnaires, la présence de localisations viscérales et l'existence de signes généraux.



**Figure 4 : classification Ann Arbor en fonction du stade.** « A » présence de signe clinique ; « B » absence de signe clinique ; « a » présence de signe biologique ; « b » absence de signe biologique ; « s » envahissement de la rate ; « e » envahissement de contiguïté ; « X » présence d'un syndrome tumoral.

## 1.6. Les facteurs pronostiques

### A) Facteurs cliniques

Depuis les années 1980, une série des scores pronostiques a été validée afin d'adapter le traitement en fonction de la gravité du LH.

**Au stade disséminé**, le GHSg a publié un score pronostic international (IPS) afin de mieux distinguer les formes de mauvais pronostiques. Ce score est basé sur des facteurs liés au patient (l'âge > 45ans et le sexe masculin), la présence d'une atteinte viscérale non contiguë et des paramètres biologiques (une hyperleucocytose, une anémie, une lymphopénie et une albuminémie inférieure à 40 g/l) (4).

**Au stade localisé** plusieurs scores sont utilisés. Le plus courant est celui de l'EORTC (5) où les facteurs pris en considération sont : l'âge supérieur à 50 ans, la présence de signes généraux, l'atteinte de plus de 3 territoires ganglionnaires, l'élévation de la vitesse de sédimentation et la présence d'un syndrome de masse tumorale défini par un index tumeur/ médiastin de 0,33 ou une masse de plus de 10cm de diamètre. Celui défini par le GHSg (6) prend en compte par la présence de signes généraux, l'envahissement de plus de 2 territoires ganglionnaires, un syndrome de masse tumorale médiastinale (dont la définition est similaire à l'EORTC) et l'élévation de la vitesse de sédimentation

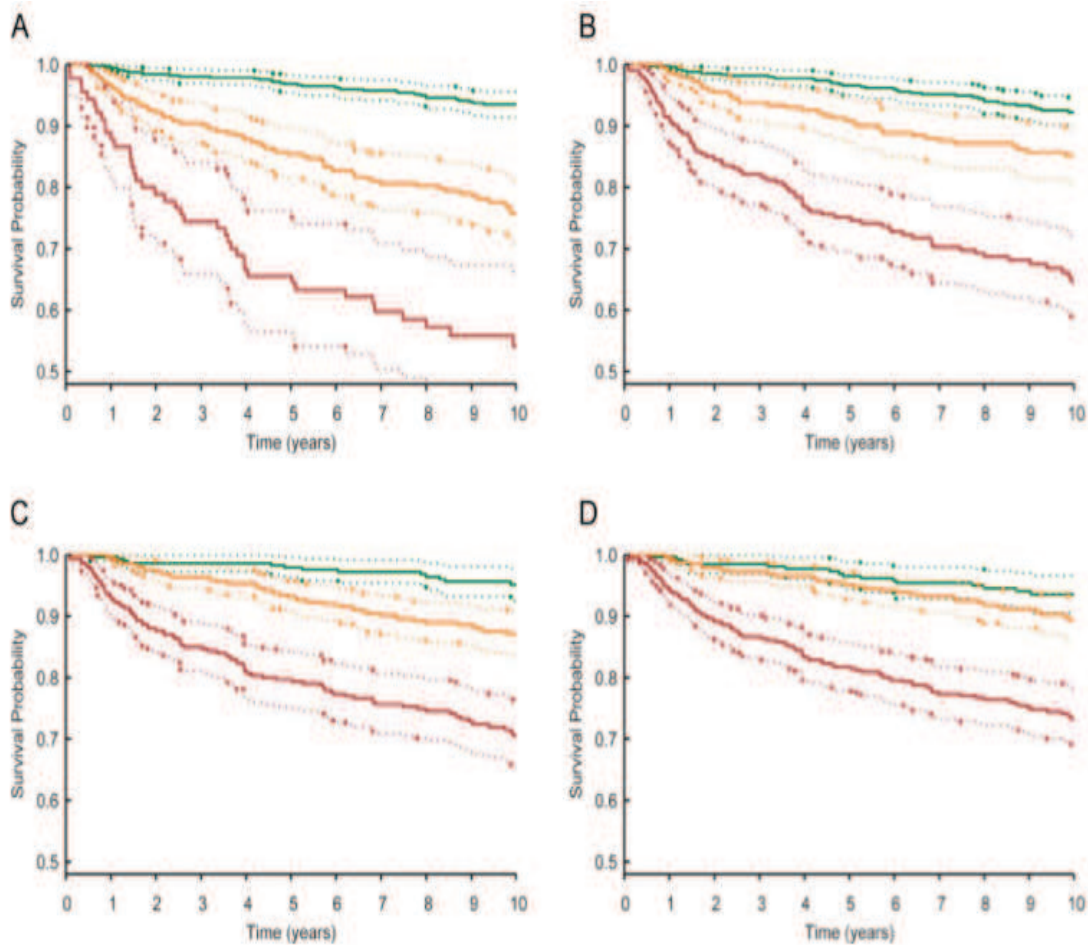
Cependant la validité de ces scores pronostiques est faible dans la forme localisée du LH, basé uniquement sur une analyse univariée à contrario de l'IPS validé en analyse multivariée.

Le GOELAMS a établi un score pronostique, le PPS, en étudiant de multiples paramètres sur une série de 955 patients adultes traités entre 1981 et 1996 pour un LH tous stades confondus et avec une surveillance de plus de dix ans. Sur l'ensemble des variables recueillies seulement quatre ont été significatives en analyse multivariée :



- l'âge supérieur à 40 ans (un point)
- une atteinte viscérale non contiguë (un point)
- la présence de signes généraux (un point)
- le nombre de territoires ganglionnaires pathologiques, coté un point si égal à 3 ou 4 aires et deux points pour un nombre d'aires pathologiques supérieur ou égal à 5.

Ainsi les patients sont répartis dans 3 groupes en fonction de la valeur de leur score PPS : le groupe favorable avec un score 0 ou 1, le groupe intermédiaire avec un score 2 ou 3 et le groupe défavorable avec un score 4 ou 5. La survie à 10 ans pour chaque groupe est respectivement de 93,5%, 75,7% et 54,9% avec une meilleure discrimination que les facteurs pronostiques de l'EORTC et GHS(7), comme en atteste la figure 5.



**Figure 5: Survie globale à 10ans en fonction de : A le score PPS ; B la classification Ann Arbor ; C le score EORTC et D le score IPS (5).**

### **B) Facteurs biologiques**

Ces dernières années, l'importance du micro environnement dans le LH a été de plus en plus évaluée permettant la découverte de nombreux marqueurs biologiques pronostiques.

Plusieurs études ont montré qu'un environnement péri tumoral riche en macrophages est un facteur pronostique indépendant de l'échec thérapeutique et de la survie globale(8–10). Notamment l'étude de phase III menée par Tan et al (9) a montré que l'augmentation de l'expression du

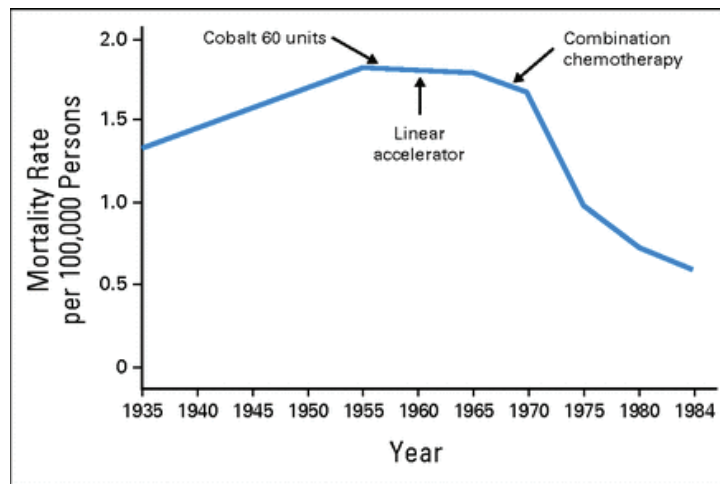
CD68 et du CD163 est corrélée à une diminution de la survie sans progression et de la survie globale.

Le CD 30 soluble et l'interleukine 10 est également associé à un pronostic défavorable (11,12).

La chimiokine TARC secrétée par la CRS possède des propriétés chimiotactiques pouvant expliquer l'infiltration péri tumorale par les lymphocytes T. L'étude de Plattel et al a mis en évidence le rôle prédictif de la diminution du taux de TARC après un cycle de chimiothérapie de la réponse thérapeutique (13).

## ***2. Traitement du lymphome de Hodgkin***

Le traitement du LH a évolué durant les cinquante dernières années, allant d'une radiothérapie exclusive lymphoïde sub totale jusqu'à l'introduction de schéma de chimiothérapies multiples dans les années soixante-dix. Ces modifications thérapeutiques majeures ont permis d'améliorer la survie des patients atteints de LH (figure 6).



**Figure 6 : taux de mortalité du lymphome de Hodgkin en fonction des modalités thérapeutiques.**

### **2.1. La chimiothérapie :**

De Vita en 1967 a montré l'intérêt du MOPP en obtenant des rémissions chez des patients atteints de LH à un stade disséminé (14). Pour la première fois des rémissions d'une maladie néoplasique à un stade disséminé a été décrites. En effet le suivi sur une période de plus 40ans de 188 patients traités par MOPP, a retrouvé un taux de survie sur le long terme

jamais observé pour les autres types de cancers.

L'ABVD, a été introduit en 1975 par Bonadonna et le groupe de Milan (15), et est devenu le traitement standard du LH à un stade localisé et disséminé. Bien que l'ABVD possède une toxicité cardio-pulmonaire (à partir de doses cumulatives supérieures à six cures et en combinaison avec la radiothérapie), les études comparatives entre le MOPP et l'ABVD ont témoigné de la supériorité de ce schéma thérapeutique sur la survie à long terme, une diminution de la cardio-toxicité, une diminution des leucémies secondaires (liés à l'utilisation des agents alkylants et des nitroso-urées) et la préservation de la fertilité (16,17).

Des taux de survie comparables ont été obtenus avec la réalisation de protocoles hybrides de type COPP/ABVD, MOPP/ABVD, MOPP/ABV (16).

Canellos et al a observé un taux de survie globale de 85- 90% au stade localisé et de 70% au stade disséminé sous ABVD (16).

Afin d'augmenter l'efficacité thérapeutique chez les patients au stade disséminé le GHSG mené par Diehl (18) a introduit le concept d'intensification de dose avec une polychimiothérapie associant Bléomycine, Etoposide, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine et Prednisone: le BEACOPP renforcé. Un essai randomisé a montré la supériorité du BEACOPP renforcé par rapport au MOPP/ABVD chez des patients atteints de LH au stade disséminé avec un bénéfice sur la survie sans récurrence et sur la survie globale à 5ans respectivement de 87% vs 69% et de 91% vs 83%(P=0,002) (19). Cependant un deuxième essai randomisé a retrouvé des résultats contradictoires. En effet, le taux de première récurrence à

7 ans était de 85% dans le bras BEACOPP renforcé contre 73% dans le bras ABVD ( $p= 0.004$ ) ; le taux de survie sans événement et le taux survie globale était alors respectivement de 78% contre 71% ( $P= 0.15$ ) et 89% contre 84% ( $P=0.39$ ) (20). Cet essai n'a pas démontré la supériorité du BEACOPP sur la survie en raison d'une efficacité supérieure du traitement de rattrapage après rechute sous ABVD par rapport au traitement de rattrapage après récurrence sous BEACOPP. De plus la toxicité accrue de ce traitement limite sa généralisation (21).

Le GOELAMS a testé dans l'essai MH97 une chimiothérapie de type VABEM (Vindésine, Adriamycine, BCNU, Etoposide, Méthylprednisolone) utilisée dans les formes intermédiaires en cas de réponse incomplète après 3 ou 4 ABVD avec une survie à 5 ans de 94%.

Dans les formes défavorables, les résultats d'un traitement par VABEM seul sont équivalents au bras ABVD plus greffe, avec une survie globale à 5 ans de respectivement 90% et 70% sans différence statistique significative. Le VABEM apparaît comme une chimiothérapie utilisable en première intention dans le traitement des formes avancées et en situation de rattrapage en cas de réponse incomplète pour les groupes favorable et intermédiaire.

## **2.2. La radiothérapie :**

La place et les modalités de la radiothérapie dans la prise en charge du LH n'ont cessé d'évoluer dans la prise en charge du LH.

Historiquement, les premiers cas de guérison de LH ont été obtenus après une radiothérapie exclusive en irradiant des grands volumes à des doses importantes (36- 45Gy). Les études de cohorte sur le suivi de ces patients ont

montré un taux important de second cancer avec notamment une incidence de 20 à 30% des cancers du sein chez les femmes traitées avant 30ans (22–24).

### **A) Stade localisé**

L'irradiation médiastinale en manteau a été à l'origine d'une importante morbi mortalité cardiovasculaire avec un risque de pathologie cardiaque de 5-10% à 15ans (25) de 16% à 20ans (26), et de 34% à 30ans (27).

L'insuffisance coronarienne étant la principale cause d'événements secondaires. En effet, les rayonnements pénétrants induisent des dommages doses dépendants à l'origine d'une inflammation causant une altération des micro vaisseaux et de l'épaisseur de l'intima des coronaires. Ces effets sont majorés par l'association à une chimiothérapie à base d'anthracycline comme la doxorubicine (25,27).

Une première avancée a été la réduction à la fois des doses délivrées, en diminuant la dose classique de 40Gy à 30Gy jusqu'à 20Gy dans les formes de favorables, mais aussi en diminuant les volumes irradiés. L'irradiation en mantelet classique a été abandonnée au profit d'une irradiation des territoires ganglionnaires initialement atteints. On parle alors d'une irradiation IFRT pour « Involved Field Radio Therapy » consistant en une radiothérapie bi dimensionnelle par deux faisceaux de photons opposés antéro-postérieurs. L'énergie des photons utilisée est de 4 à 6 MV pour les régions anatomiques superficielles et de plus de 10 MV pour des régions anatomiques profondes. Pour cela on distingue dix aires ganglionnaires: les héli-cous droit et gauche (qui comprennent chacun le creux sus-claviculaire homolatéral), les creux axillaires droit et gauche, le médiastin, la barre lombo-aortique, les

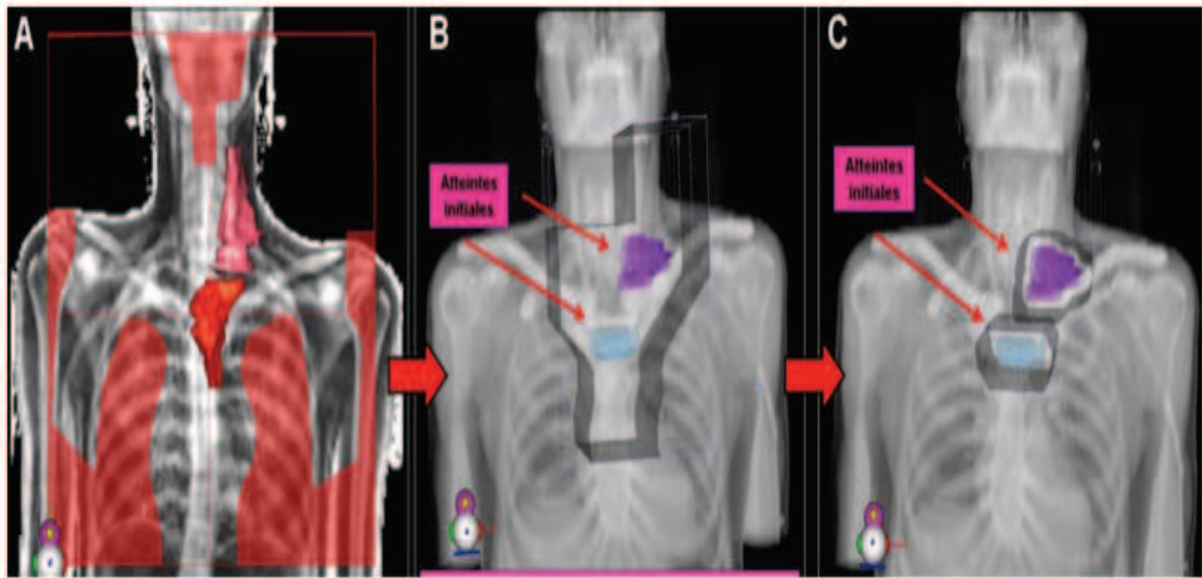
aires pelviennes droite et gauche, les creux inguinaux droit et gauche.

La réduction des volumes d'irradiation et une dose, inférieure à 40Gy, ont permis de diminuer le nombre de cancers secondaires du sein (22,28,29) ainsi que le nombre de cancers broncho pulmonaire (30). Cependant il n'a pas été mis en évidence de diminution des complications cardio-vasculaires.

Afin de réduire encore un peu plus la dose délivrée au tissu sain, des auteurs ont proposé de ne traiter que les ganglions initialement pathologiques et non plus tout le territoire ganglionnaire. Il s'agit d'une radiothérapie de type INRT pour « Involved Node Radio Therapy ».

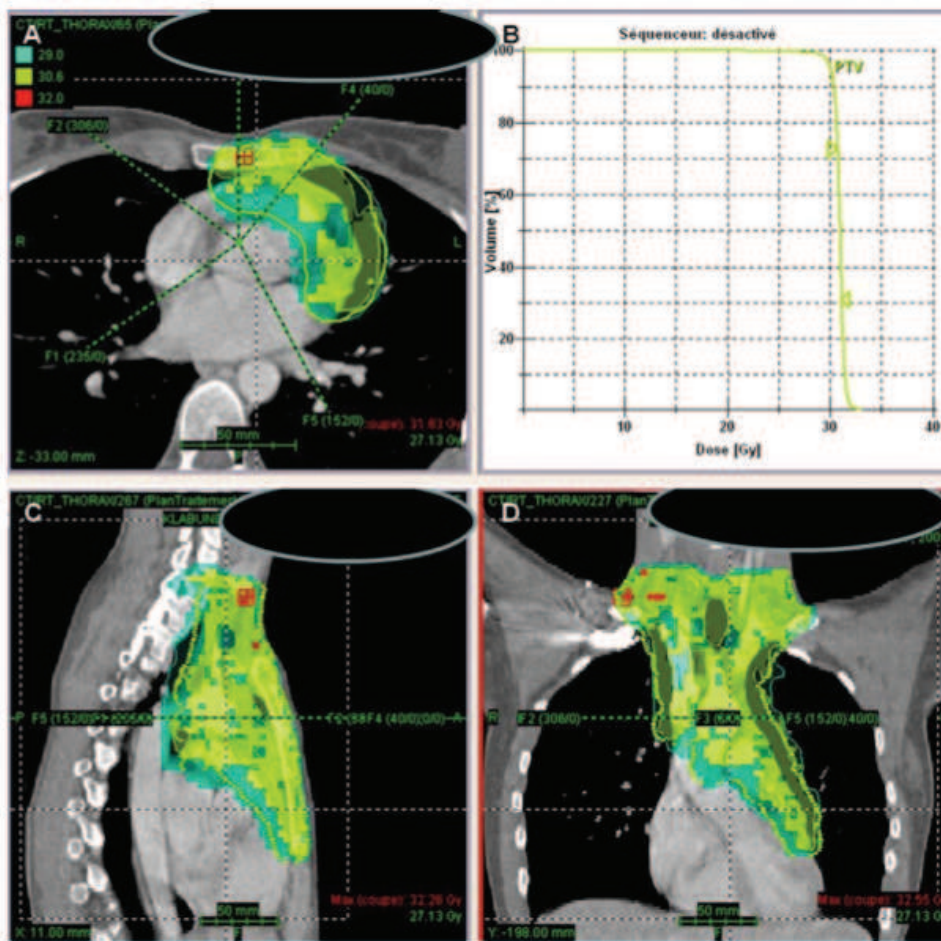
Une étude a comparé les doses délivrées au tissu sain en cas d'irradiation thoracique de type IFRT et INRT et a montré une diminution de 50% de la dose au cœur, de 42% à la glande mammaire, ainsi qu'une diminution de la dose pulmonaire et au parenchyme thyroïdien (31). L'inconvénient de cette technique est l'absence de critères fiables et reproductibles pour définir le PTV avec des marges allant de 0,5 à 4cm.





**Figure 7: Evolution des concepts d'irradiation médiastinale dans le lymphome de Hodgkin.** A. Irradiation en mantelet (cinq aires ganglionnaires sus-diaphragmatiques : médiastinale, cervicales droit et gauche, axillaires droit et gauche). B. Concept de radiothérapie « involved-field » (IFRT – aires atteintes ; ici les limites supérieures et inférieures peuvent être réduites ; protection du cœur et de la parotide). C. Concept de radiothérapie « involved-node » (INRT – ganglions atteints ; tous les sites atteints avant la chimiothérapie doivent être traités).

Les nouvelles techniques de radiothérapie basées sur la modulation d'intensité « IMRT » permettent de diminuer toujours plus les volumes d'irradiation (la figure 8). L'inconvénient de cette technique est un éventuel sous dosage au sein du volume tumoral lié à l'association des mouvements respiratoires et des mouvements des lames. Ainsi une radiothérapie INRT en modulation d'intensité permet de diminuer l'exposition des tissus sains aux hautes doses mais augmente par contre l'irradiation des tissus à faible dose. Les résultats à long terme d'une irradiation en modulation d'intensité sont pour l'instant inconnus.



**Figure8 : RCMC courbes iso doses: (A) dans le plan axial, (C) sagittal, (D) frontal et (B) histogramme dose – volume.**

### **B) Stade Disséminé :**

Les indications de la radiothérapie sont plus débattues car cette dernière est associée à un taux plus important d'effets secondaires (32). Plusieurs études suggèrent l'utilisation d'une radiothérapie de clôture en cas de masse résiduelle (33,34). La TEP est un examen permettant de distinguer les patients devant nécessiter ou non d'une radiothérapie de clôture. En effet les malades chez lesquels on visualise une fixation au sein de masses résiduelles

en fin de traitement est en faveur d'une rémission partielle. Ces patients sont alors éligibles à une radiothérapie.

### **2.3. Traitement des rechutes et des formes réfractaires**

La rechute est définie par la réapparition de la maladie après une réponse complète, soit au niveau des sites initialement atteints soit à distance. Elle survient chez environ 30% des patients. On distingue les rechutes précoces, survenant en cours de l'année suivant la fin du traitement, des rechutes tardives.

La progression est définie par une évolution défavorable après une phase de stabilisation de la maladie.

Les formes réfractaires correspondent quand à elles à une évolution péjorative de la maladie sans aucune réponse au traitement.

En cas de progression, la stratégie thérapeutique est guidée par des facteurs pronostiques défavorables qui sont : la récurrence précoce, l'existence d'un stade III ou IV lors de la progression, la présence de symptômes B, l'importance de la masse tumorale, l'existence de plus de deux lignes de chimiothérapie préalables et la survenue de la rechute en territoire irradié.

Le traitement de référence repose sur une chimiothérapie de réduction tumorale à doses renforcées, suivie en cas de maladie chimiosensible d'un conditionnement de type BEAM et d'une autogreffe de cellules souches

hématopoïétiques. Les traitements les plus utilisés sont le DHAP, MINE, ICE ou l'IVOX (2 à 3 cures). La mortalité précoce de cette procédure est inférieure à 3%. Un essai prospectif, multicentrique mené sur 161 patients, a comparé en cas de rechute chimiosensible une intensification avec autogreffe de cellules souches à la poursuite d'une chimiothérapie. La survie sans récurrence à 3 ans est alors respectivement de 55% et 34%.

Le traitement des malades chimiorésistants ou réfractaires n'est pas codifié. Une chimiothérapie de troisième ligne avec des produits ne présentant pas de résistance croisée avec ceux de la deuxième ligne peuvent être administrée, une radiothérapie ou l'utilisation de nouveaux agents tels le brentuximab (anticorps monoclonal anti CD30) peuvent être également envisagée pour permettre un contrôle de la maladie.

En cas de récurrence tardive, la reprise d'un traitement conventionnel par l'ABVD et la radiothérapie a de bons résultats.

## **2.4. Complications tardives**

Au total le LH est une tumeur maligne de l'adulte jeune curable au stade localisé mais également au stade disséminé, avec une survie globale de l'ordre de 75% (35). Néanmoins les patients en rémission ont un taux de survie inférieur à celui de la population témoin. Cette mortalité accrue s'explique par les effets secondaires des traitements dont les deux principaux sont la survenue de second cancer (dont l'incidence cumulée varie de 10 à 30% selon les séries) et les complications cardio vasculaires.

### **A) Les complications cardio vasculaires :**

On estime que 25 ans après le traitement du LH, le risque cumulé de décès par événement cardio-vasculaire atteint 5 à 20 % des patients.

Le risque de décès par un infarctus du myocarde (IDM) est augmenté d'un facteur de trois à dix chez les patients traités avant 1990 (36,37). Le risque d'IDM est plutôt lié à l'irradiation médiastinale et cardiaque qu'à l'utilisation de chimiothérapie cardio-toxique comme les anthracyclines. L'irradiation médiastinale est également à l'origine de péricardites, de valvulopathies, de troubles de la conduction et de trouble du rythme cardiaque.

Par ailleurs, après une irradiation cervicale, des cas de sténose carotidienne ont été décrits, certaines s'étant compliquées d'accidents vasculaires cérébraux.

### **B) Les complications pulmonaires :**

Elles ont vu leur incidence et leur gravité régresser. Après une irradiation médiastinale, des modifications fonctionnelles précoces sont habituellement observées de façon transitoire. La fibrose pulmonaire, habituellement asymptomatique, a une traduction radiologique chez environ 20 % des patients. Les altérations fonctionnelles à long terme sont très modérées et rarement décrites dans les séries disposant d'un recul suffisant (15 à 20 ans).

### **C) Les conséquences sur la fertilité :**

Elles sont dominées par le risque de stérilité et résultent essentiellement des chimiothérapies contenant des alkylants. L'azoospermie est quasi constante et le plus souvent définitive après l'utilisation d'alkylants. Après ABVD, l'azoospermie survient chez environ la moitié des patients. Elle est le plus souvent réversible (38).

### **D) Complications malignes :**

#### ➤ Hématologiques :

Les leucémies aiguës et les myélodysplasies ont un taux cumulé d'incidence à 15 ans compris entre 1,4 et 4,1 % (39,40). Ce risque est maximal 4 à 8 ans après le traitement.

Le risque augmente après chimiothérapie de type MOPP avec une augmentation significative du risque pour une dose équivalente à trois cycles de MOPP (39). En revanche, le risque serait négligeable après ABVD seul ou après irradiation seule.

Des lymphomes non hodgkiniens après un LH sont observés avec une fréquence accrue (41).

➤ **Cancers solides :**

Ils représentent à long terme la menace la plus grave pour les patients guéris de leur maladie. Le taux cumulé d'incidence est compris entre 7,5 et 13 % à 15 ans, entre 8 et 13,6 % à 20 ans (40,41).

Les localisations les plus fréquentes sont le poumon, le sein chez la femme, l'estomac, la thyroïde, l'os, le mélanome, mais également les glandes salivaires, la plèvre, l'intestin et le côlon chez l'homme.

**Résumé du schéma thérapeutique en fonction du score pronostique :**

• **Selon l'index PPS :**

- **Dans les formes favorables**, 3 cycles de chimiothérapie ABVD suivi d'une irradiation de 30Gy des sites initialement atteints permettent d'atteindre un taux de survie globale de l'ordre de 90%.

- **Pour les formes intermédiaires** la survie globale à 5 ans reste de l'ordre de 90% avec un schéma thérapeutique similaire associant 4 ou 6 cures d'ABVD.

Dans ces 2 groupes, en cas de réponse partielle, une intensification par une chimiothérapie de type VABEM suivi d'une radiothérapie est associée à une survie à 5ans de 94%.

- A l'inverse, la survie globale est nettement moins bonne dans les **formes défavorables** avec des survies à 5 ans de l'ordre de 70%. Plusieurs possibilités thérapeutiques sont envisageables:

- soit le schéma allemand avec du BEACCOOP renforcé permettant d'atteindre une meilleure survie sans récurrence au prix d'une toxicité immédiate et à long terme plus marquée.

- soit un traitement par VABEM seul dont les résultats sont équivalents au bras ABVD et autogreffe.

• *Selon la classification Ann Arbor et les scores pronostiques :*

- **Au stade localisé favorable** un traitement par ABVD (3cures) puis une irradiation de 30Gy est recommandée mais actuellement débattu. Des études ont montré la non infériorité d'un schéma thérapeutique comportant une chimiothérapie seule ou une chimiothérapie associée à radiothérapie INRT à dose réduite (42–44). L'essai HD 10 du GHSD (45) témoigne d'une efficacité similaire du schéma associant 2 cycles d'ABVD et une irradiation de 20Gy au traitement standard associant 3 cycles d'ABVD et une irradiation de 30Gy.

- **Au stade localisé défavorable**, le traitement standard consiste en l'association de 4 à 6cycles d' ABVD suivi d'une irradiation de 30Gy à 36Gy voir 40Gy en cas de volumineuse masse tumorale initiale.

- **Au stade disséminé de pronostic favorable**, le traitement comporte 6 cycles d'ABVD et une éventuelle radiothérapie en cas de volumineuse



masse médiastinale initiale ou de résidu ganglionnaire en fin de traitement de plus de 15mm

- **Au stade disséminé de pronostic défavorable**, deux stratégies s'opposent soit une chimiothérapie de type ABVD (8 cycles) soit une chimiothérapie plus agressive par BEACCOOP renforcé.

### ***3. Place de la Tomographie Emission de Positons au 18 FDG dans le lymphome de Hodgkin***

#### **3.1. Rappels sur la TEP**

##### **A) Principe de la TEP :**

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie non invasive qui reprend le principe général des explorations scintigraphiques : étudier la distribution in vivo d'un radiotraceur administré dans l'organisme. La TEP se distingue toutefois des scintigraphies classiques pour au moins deux raisons : les radiotraceurs utilisés et la spécificité des détecteurs.

La TEP-TDM est le couplage de deux technologies d'imagerie : la tomodensitométrie (TDM) et la tomographie par émission de positons (TEP). Ce procédé permet la fusion d'images anatomiques obtenues grâce à un tomodensitomètre à rayons X, avec des images fonctionnelles obtenues grâce au tomographe à émission de positons. L'intérêt est de pouvoir obtenir, en un seul examen, et sur une durée relativement courte, des images tridimensionnelles très précises, améliorant ainsi nettement la détection et la localisation de pathologies diverses.

## B) L'émission de positons $\beta^+$ :

### a. Les émetteurs de positons

La réalisation d'un examen TEP nécessite l'administration d'un radiopharmaceutique émetteur  $\beta^+$ .

Ils diffèrent par leur demi-vie, qui conditionne leur disponibilité. Le Fluor 18 est l'isotope le plus utilisé en imagerie tomographique, car sa demi-vie de presque deux heures, permet son utilisation à distance de son site de production. La plupart des autres émetteurs de positons ont une demi vie plus courte imposant une utilisation à proximité du cyclotron.

Les principaux émetteurs de positons utilisés en médecine nucléaire sont regroupés dans le tableau 1.

Isotopes	Période (minutes)	Energie cinétique maximale (keV)	Parcours moyen du positon dans l'eau (mm)
$^{15}\text{O}$	2,1	1723	2,22
$^{13}\text{N}$	10	1190	1,44
$^{11}\text{C}$	20,4	981	1,12
$^{18}\text{F}$	109,8	635	0,6

**Tableau 1 : Radio-isotopes émetteurs  $\beta^+$**

### b. L'annihilation de positons

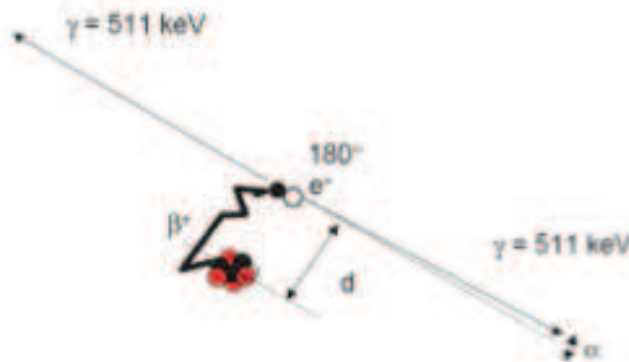
Les atomes émetteurs de positons présentent une instabilité due à un excès de protons au sein de leur noyau. Ils retournent à un état stable

grâce à la transformation d'un proton en neutron. Cette transformation s'accompagne de la libération d'une particule  $\beta^+$ , et d'un neutrino selon l'équation suivante :



Le positon est un électron positif de même masse qu'un électron mais de charge opposée. Après un parcours de quelques millimètres dans la matière, il perd son énergie cinétique par interaction avec un électron du milieu et la création, par le principe de conservation de l'énergie, de deux photons  $\gamma$  de 511 keV émis dans la même direction mais en sens opposé : il s'agit de la réaction d'annihilation.

Le lieu d'émission des positons n'est donc pas le lieu d'annihilation et le parcours moyen du positon dépend de son spectre énergétique, et donc de l'énergie cinétique maximale ; ce qui influera sur la résolution spatiale des images.



**Figure 9: Phénomène d'annihilation.**

## **C) Fonctionnement de la TEP :**

La détection en TEP est basée sur la détection simultanée des deux photons  $\gamma$  issus de chaque annihilation, appelée détection en coïncidence.

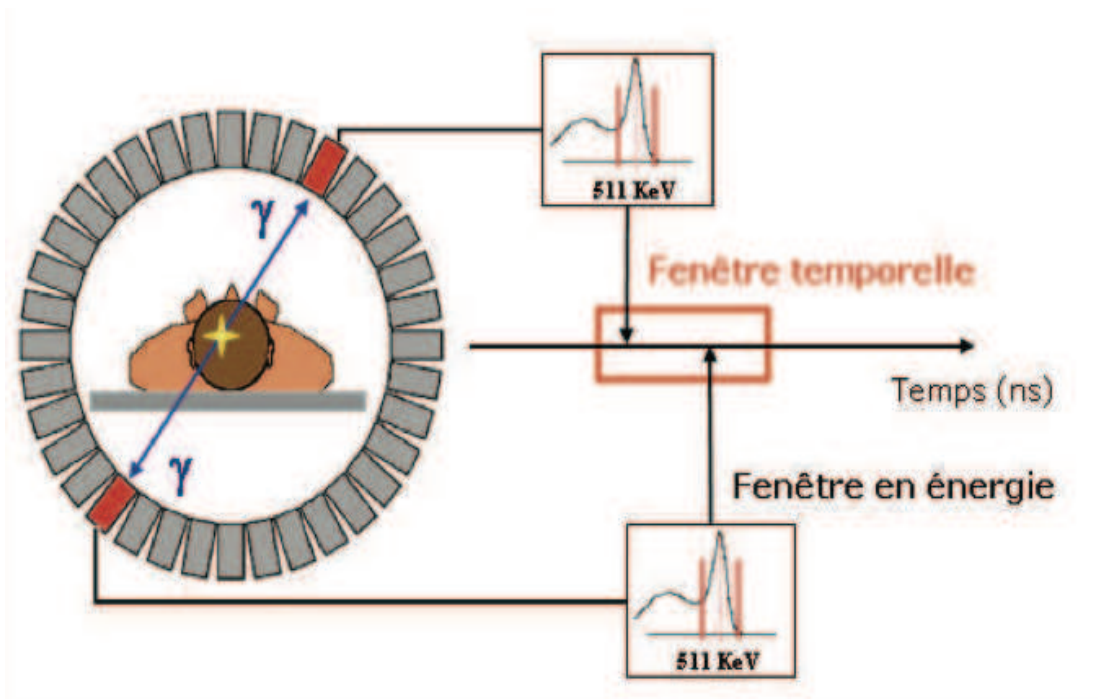
### **a. La détection des photons $\gamma$ de 511 keV**

Chaque détecteur est composé d'un ou plusieurs cristaux scintillants (ou scintillateurs) couplés à un ou plusieurs photomultiplicateurs (PM) optimisés pour la détection des photons  $\gamma$ . Le rôle du détecteur est de convertir l'énergie des photons  $\gamma$  reçus en un courant électrique mesurable. Une caméra TEP comporte jusqu'à 10 000 éléments de détection indépendants, disposés de manière annulaire.

Pour remonter à la position d'annihilation, les deux photons  $\gamma$  émis doivent être détectés simultanément ou en coïncidence. Les photons étant émis à  $180^\circ$ , leur détection est assurée en 3 dimension grâce à une série de couronnes de détecteurs constituant un anneau autour du patient, optimisant ainsi l'efficacité de détection.

L'électronique encore appelée circuit de coïncidence, et placée en sortie des PM, accepte une coïncidence si et seulement si les deux photons  $\gamma$  arrivent dans un intervalle de temps déterminé et si leur énergie est voisine de 511 keV. Pour cela, une fenêtre temporelle appelée fenêtre de coïncidence d'une amplitude de quelques nanosecondes, et une fenêtre en énergie centrée sur 511 keV sont préalablement définies.

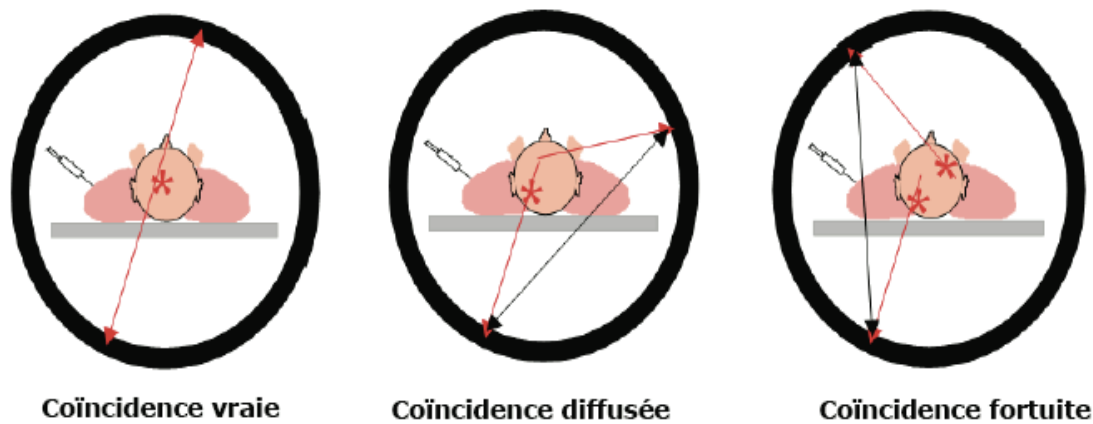
La figure 10 présente le principe de la détection en coïncidence.



**Figure 10 : Principe de la détection en coïncidence (cours DES saclay).**

Un évènement est pris en compte si les deux photons sont détectés dans la fenêtre temporelle. Il s'agit alors d'une coïncidence vraie. La ligne qui joint une paire de détecteurs est appelée ligne de réponse. Cependant, il arrive que des photons soient diffusés, générant une direction fautive (la ligne de réponse ne passe pas par le point ayant émis le positon) ; on parle alors de coïncidence diffusée. Lorsque des photons issus d'annihilations différentes arrivent en même temps sur les détecteurs, il s'agit alors de coïncidence fortuite.

Ces coïncidences diffusées et fortuites génèrent du bruit de fond, et sont schématisées sur la figure 11.



**Figure 11 : Les différents types de coïncidence (cours DES saclay).**

### **b. La correction d'atténuation**

Avant d'être détectés une proportion importante des photons de 511 keV interagit dans le patient. Ils sont atténués. Cette atténuation varie en fonction de la composition et de l'épaisseur des milieux traversés. Elle est d'autant plus importante que l'origine est profonde et que les tissus traversés sont denses. Une carte de densité (ou carte des coefficients d'atténuation  $\mu$ ) des différents tissus est obtenue par l'intermédiaire du TDM à rayons X permettant ainsi une correction d'atténuation. La correction d'atténuation permet une meilleure visualisation des lésions profondes. Outre son rôle de correction d'atténuation, l'utilisation du TDM permet un repérage morphologique et une localisation anatomique des anomalies de fixations observées.

### **c. La reconstruction tomographique**

La reconstruction tomographique est un procédé mathématique qui estime à partir de millions de lignes de réponse, la distribution du radiotracer injecté dans l'organisme en 3 dimensions.

Les algorithmes de reconstruction tomographique les plus utilisés sont la rétroprojection filtrée (inversion de la fonction de Radon) et les méthodes itératives de type OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) ou MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization).

### **d. La fusion des images TEP et TDM**

L'intérêt des appareils TEP-TDM est de réaliser en un seul examen une acquisition anatomique, via un tomodensitomètre à rayons X et une acquisition fonctionnelle, via une caméra TEP. La fusion des images anatomiques et fonctionnelles permet une excellente localisation anatomique des foyers fixant le FDG.

De nombreux travaux ont évalué l'apport diagnostique de ces équipements hybrides. Outre le gain de temps, ces systèmes permettent surtout une amélioration des performances diagnostiques de la TEP car la fusion des images améliore surtout la spécificité de l'examen et de la stadification de la maladie cancéreuse.



### **e. L'approche semi-quantitative en TEP**

La quantification des fixations est réalisée sur les images corrigées de l'atténuation. En pratique clinique, l'indice de quantification le plus utilisé est le Standardized Uptake Value ou SUV. Il correspond à l'intensité de fixation du <sup>18</sup>F<sub>2</sub>FDG (kBq/mL) rapportée à la dose injectée (kBq) et au volume de distribution du patient. En supposant que le patient a une masse volumique de 1g/mL, le SUV est calculé en rapportant la fixation à la dose injectée et au poids du patient (kBq/g).

$$SUV = \frac{\text{Fixation dans le tissu d'intérêt}}{\text{Activité inj} / \text{Poids}}$$

Le SUV est une quantité sans dimension. Une valeur de 1 signifie que l'activité est distribuée de manière uniforme dans le volume total du patient, alors que valeur de 3 est 3 fois supérieure à la distribution uniforme et homogène du radiopharmaceutique.

### **D) Le métabolisme tumoral du glucose :**

Warburg dans les années 1930, a démontré qu'il existe dans les tissus cancéreux une augmentation de l'activité glycolytique au détriment de la voie oxydative. L'augmentation de la glycolyse des cellules tumorales est la conséquence de modifications enzymatiques. La transformation néoplasique induit en effet une augmentation des transporteurs du glucose, en particulier GLUT 1 et GLUT 3 ainsi qu'une « hyper » expression des ARNm correspondant à GLUT1, reflet de la prolifération tumorale. Elle

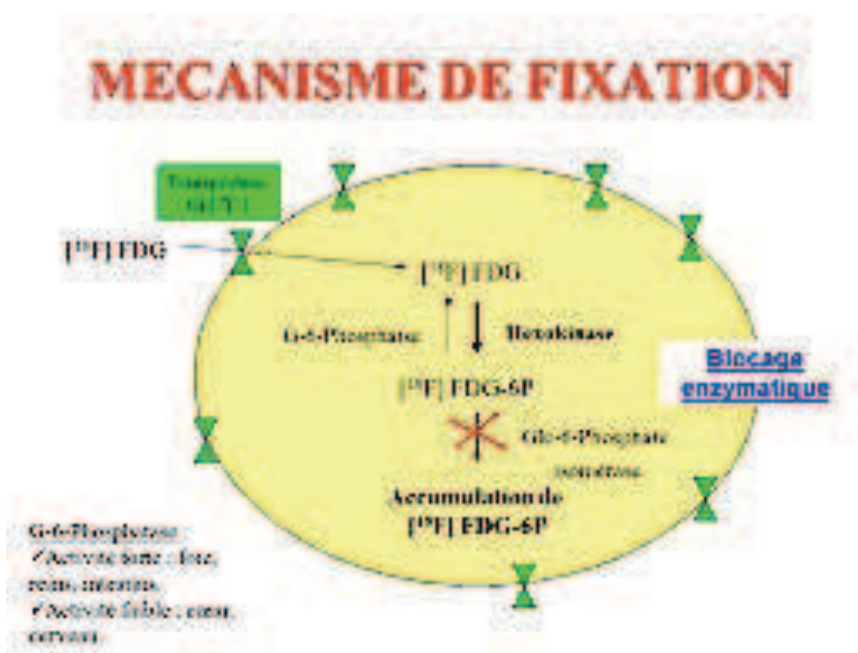
induit également une augmentation de l'activité des enzymes glycolytiques dont l'hexokinase en relation avec la vitesse de croissance tumorale.

### **E) Le 18 fluoro -2 - déoxyglucose : $^{18}\text{F}$ FDG**

Le fluor 18 est un émetteur de positons, isotope du fluor, membre de la famille des halogènes, produit par un cyclotron. Le fluor est fixé par une lésion covalente à une molécule de glucose au prix de la perte d'un atome d'oxygène.

Le  $^{18}\text{F}$ FDG pénètre dans la cellule par l'intermédiaire des récepteurs membranaires GLUT puis est phosphorylé en position 6 par les hexokinases en fluoroglucose-6-phosphate qui constitue une impasse métabolique. En effet, l'hydroxyle 2 est nécessaire à la métabolisation complète du glucose, son absence dans le FDG bloque sa dégradation. De ce fait, la distribution du  $^{18}\text{F}$ FDG obtenue lors d'une imagerie TEP est une image de la cartographie du métabolisme glucidique dans l'organisme.

Lorsque  $^{18}\text{F}$  s'est désintégré en  $^{18}\text{O}^-$ , celui-ci récupère un proton d'un cation hydronium  $\text{H}_3\text{O}^+$  du cytosol pour former une molécule de glucose-6-phosphate « marquée » à l'oxygène 18, lequel est non radioactif et sans conséquence.



**Figure 12 : Entrée et métabolisme du  $^{18}\text{F}$ FDG au sein de la cellule.**

Une autre possibilité pour le fluoroglucose-6-phosphate de quitter la cellule est de subir une déphosphorylation par la glucose-6-phosphatase présente surtout au niveau hépatique. Cette enzyme est peu présente dans les cellules tumorales à l'origine de la forte accumulation du  $^{18}\text{F}$ FDG dans les processus tumoraux.

### **3.2. La TEP au $^{18}\text{F}$ FDG dans le bilan initial du LH:**

Plusieurs études ont montré une meilleure sensibilité de la TEP-FDG par rapport aux autres modalités d'imagerie pour l'évaluation ganglionnaire ou extra ganglionnaire de la maladie de Hodgkin.

Ainsi dans l'évaluation de la maladie ganglionnaire la sensibilité de la TEP varie entre 87,8 à 100% selon les études contre seulement 61 à 88,4% pour l'imagerie conventionnelle (46–49) avec une évaluation plus performante des localisations ganglionnaires inférieures à 1cm.

Etude	Nb pat	Examens	Aires ggR		Sus diaph		Sous diaph	
Auteurs	N	Type	Se(%)	Sp(%)	Se(%)	Sp(%)	Se	Sp
Cerci (46)	82	TEP	87,7	98,8	-	-	-	-
		TDM ctap	61,6	99	-	-	-	-
Furth (47)	33	TEP	-	-	86	91	65	97
		TDM t + IRM	-	-	77	93	50	97
Hutchings (49)	99	TEP	92,3	97,6	-	-	-	-
		TEP TDM	92,2	99,3	-	-	-	-
		TDM ctap	82,6	98,9	-	-	-	-

**Tableau 2 : Evaluation ganglionnaire.** *Nb pat: nombre de patient; Aires ggR: aires ganglionnaires; Sus diaph: ganglion sus diaphragmatique; Sous diaph: ganglion sous diaphragmatique; N: effectif; Se: sensibilité; Sp: spécificité; TDM ctap: tomодensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne; TDM t: tomодensitométrie thoracique.*

Au niveau extra ganglionnaire Hutchings *et al.* mettent en évidence une meilleure sensibilité de la TEP-FDG par rapport à l'imagerie TDM pour l'évaluation de l'envahissement splénique, hépatique, pulmonaire et médullaire (49).

Selon Kabickova *et al.*, la TEP-FDG est plus sensible pour l'évaluation de l'envahissement médullaire sans pour autant améliorer l'évaluation de l'atteinte splénique ou pulmonaire(48). La TEP- FDG a été proposée dans les cas difficiles, pour guider la biopsie ostéo-médullaire (BOM).

Etude	Nb pat	Examens	Performances	
Auteurs	N	Type	Se (%)	Sp (%)
Cerci (46)	82	TEP	96,2	99,5
		TDM ctap	40	98,7
Furth (47)	33	TEP	80	99
		TDM t + IRM	71	100
Hutchings (49)	99	TEP	86	96,5
		TEP TDM	72,7	97,2
		TDM ctap	37	99,7
Kabickova (48)	55	TEP	90	100

**Tableau 3 : Evaluation extra ganglionnaire.** *Nb pat* : nombre de patient; *N* : effectif; *Se* : sensibilité; *Sp* : spécificité; *TDM ctap*: tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne.

La TEP est devenue un examen indispensable dans le bilan initial permettant de modifier le stade de la maladie dans 15 à 20% des cas et ainsi de modifier la décision thérapeutique dans 10 à 15% des cas (46,49,50) voire même plus d'un patient sur quatre (26,3 %) dans l'étude menée par Purz *et al*(51).

### **3.3. La TEP au <sup>18</sup>FDG dans l'évaluation en fin de traitement :**

La TEP a supplanté la TDM dans l'évaluation post thérapeutique dont la faible spécificité (de l'ordre de 40%) est en grande partie liée à la difficulté voire l'impossibilité de caractériser les masses résiduelles.

La TEP permet de mieux identifier les patients en réponse complète et de supprimer la catégorie « CRu » (réponse complète indéterminée) définie par les critères morphologiques. L'intérêt de l'imagerie moléculaire vient de sa capacité à discerner la présence d'un reliquat tumoral au sein des masses résiduelles, de la nécrose ou de la fibrose induite par les traitements. Selon la méta analyse de Zijlstra *et al* (52) la sensibilité et la spécificité de la TEP en fin de traitement sont respectivement de 84% (IC 95%, 71% - 92%) et de 90% (IC 95%, 84% - 94%).

Les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique ont été modifiés par « l'International Working Group (IWG) » en 2007 (53). Ces critères également appelés « les critères de Cheson modifiés » sont résumés dans le tableau 5 et intègrent les résultats de l'examen clinique, de la TEP au <sup>18</sup>FDG

et de la BOM si un envahissement est initialement présent.

Cette réponse est classée en :

- « CR » pour réponse complète.
- « PR » pour réponse partielle
- « SD » pour maladie stable
- « PD » pour progression ou rechute

De plus la TEP en fin de traitement à une valeur pronostique en permettant de mieux distinguer en terme de survie sans progression les patients en « CR » de ceux en « PR ». Dans l'étude de Zinzani(54) tous les patients avec une TEP+ et une TDM+ (13p) ont récidivé contre seulement un chez les 24 patients avec une TEP- et une TDM+. L'étude prospective menée par Jerusalem et al(55) chez 54 patients atteints de lymphome agressifs (35 LNH et 19 LH) a également retrouvé une rechute chez tous les patients avec TEP +, 5 récidives chez les 19 patients avec une TEP- et une TDM + et seulement 3 récidive chez les patients avec une TEP- et une TDM-.

Cependant, malgré une haute valeur prédictive négative, de l'ordre de 85%, une TEP négative en fin de traitement ne permet pas d'exclure la persistance d'une maladie résiduelle microscopique. De plus, une TEP positive n'est pas systématiquement corrélée à un échec thérapeutique et nécessite une vérification histologique. En effet la valeur prédictive positive est de 65%. Le taux de faux positif est à rapporter aux remaniements post thérapeutiques, notamment radio-induits.

Afin de diminuer ce nombre de faux positif et d'améliorer les résultats de la TEP, les critères de réalisation et d'interprétation des TEP en fin de traitement ont été standardisés par « l'International Harmonization Project »(53) et sont les suivants:

- L'examen doit être réalisé environ 3 semaines après la fin de la chimiothérapie et jusqu' à 8 à 12 semaines après la fin de la radiothérapie afin de diminuer les fixations secondaires aux réactions inflammatoires induites par les traitements.

- Seule l'évaluation visuelle est adéquate pour déterminer si une TEP est positive ou négative en fin de traitement. L'évaluation semi-quantitative n'apparaît pas nécessaire. L'analyse visuelle est considérée pathologique si l'on visualise une fixation focale ou diffuse, dans une zone incompatible avec l'anatomie ou la physiologie normale et dont l'intensité est supérieure au bruit de fond avoisinant à l'exception :

- ➔ des masses résiduelles. Celles dont le diamètre est supérieur ou égal à 2 cm avec une fixation d'intensité inférieure ou égale au bruit de fond vasculaire médiastinal, doivent être considérées comme négative. Étant donné l'effet du volume partiel, il convient de considérer comme positif les ganglions ou masses inférieurs à 2 cm dont la captation est supérieure au bruit de fond environnant.

- ➔ de l'apparition de nodules pulmonaires. Chez les patients sans atteinte pulmonaire initiale, des nodules de plus de 1,5cm de diamètre sont à considérer comme suspect si la captation est supérieure au bruit de fond



vasculaire médiastinal. Pour les nodules inférieurs à 1,5 cm la captation du FDG n'est pas un paramètre fiable du fait de l'effet de volume partiel. Dans tout les cas, en cas de réponse complète sur les autres lésions tumorales, ces nodules ne doivent pas être reconnus comme pathologiques mais d'origine inflammatoires ou infectieuses.

→ des lésions résiduelles hépatiques ou spléniques de plus de 1,5 cm doivent être considérées positives si leur captation est supérieure ou égale à celle du foie (pour les lésions hépatiques) ou de la rate (pour les lésions spléniques). Une augmentation diffuse de la captation splénique supérieure à celle du foie doit être considérée comme compatible avec une atteinte lymphomateuse sauf si un traitement par cytokines a été réalisé dans les 10 jours.

→ d'une fixation intense focale ou multi- focale médullaire qui doit être considérée comme pathologique. Une captation augmentée de façon diffuse même plus intense que la captation hépatique est habituellement due à une hyper activité de la moelle osseuse en réponse au traitement et ne doit pas être confondue avec une origine lymphomateuse. Néanmoins, l'absence d'anomalie de captation médullaire ne permet pas d'exclure un faible envahissement médullaire. La BOM reste l'examen de référence.

Les critères de positivité de la TEP d'évaluation post thérapeutique sont résumés dans le tableau 4:

Localisation	Taille	Critères de positivité
Masse résiduelle	$\geq 2$ cm $< 2$ cm	> BdF vasculaire médiastinal > BdF avoisinant
Poumon Nouveaux nodules	> 1,5 cm < 1,5 cm	> BdF vasculaire médiastinale Ne permet pas d'évaluer réponse
Foie/Rate	> 1,5 cm < 1,5cm	$\geq$ BdF hépatique/ splénique Incertaine Fixation splénique > fixation hépatique
Moelle osseuse		Fixation focale

**Tableau 4: Critères de positivité de la TEP en fin de traitement**  
*BdF : bruit de fond*

La réponse métabolique est donc un élément majeur, supérieure à la réponse morphologique avec une exactitude de 80 à 90%.

Réponse	Définition	Masses ganglionnaires	Rate/ Foie	Moelle osseuse
<b>CR</b> Complete response	<b>Disparition complète de tout signe de la maladie</b>	<b>Si TEP initiale + =</b> Négativation de la TEP quelle que soit la taille des masses résiduelles. <b>Si TEP initiale - =</b> normalisation de la taille en TDM.	<i>Non palpable, de taille normale en imagerie. Disparition des nodules</i>	<i>Si infiltration initiale : disparition de l'infiltrat sur biopsies répétées</i>
<b>PR</b> Partial Response	<b>Régression des lésions mesurables et pas de nouveau site</b>	<b>Si TEP initiale + =</b> la TEP doit être positive sur un ou plusieurs sites initialement atteints, sans apparition de nouveau site. <b>Si TEP initiale - =</b> utiliser les critères de taille en TDM. <b>Régression <math>\geq 50\%</math> de la SPD des 6 (au max) plus grandes masses ganglionnaires, sans augmentation de la taille des autres ganglions, foie ou rate.</b>	<b>Régression <math>\geq 50\%</math> de la SPD des nodules.</b> <i>Pas d'augmentation en taille du foie ou de la rate</i>	
<b>SD</b> Stable Disease	<b>Pas les critères pour CR, PR ou PD</b>	<b>Si TEP initiale + =</b> TEP + sur les sites initiaux et pas de nouveaux sites en TEP ou TDM. <b>Si TEP initiale - =</b> pas de changement dans la taille des lésions		
<b>PD</b> Progressive disease	<b>Nouvelle lésion ou augmentation <math>\geq 50\%</math> de la taille des sites atteints initialement</b>	<b>Apparition de nouvelle(s) lésion(s) <math>&gt; 1,5\text{cm}</math> dans n'importe quel axe ou Augmentation <math>\geq 50\%</math> de la SPD de plus d'une masse ganglionnaire ou lésion initialement considérée comme anormale (ou augmentation <math>\geq 50\%</math> du plus grand diamètre d'un ganglion initialement atteint de petit axe <math>&gt; 1\text{cm}</math>)</b> <b>Si TEP initialement + =</b> ces lésions doivent être TEP +	<i>Augmentation <math>\geq 50\%</math> de la SPD de toute lésion initiale</i>  <i>Ou nouvelle lésion</i>	<i>Nouvelle infiltration ou récurrence</i>

**Tableau 5 : Critères de Cheson modifiés.** SPD= somme du produit des 2 plus grands diamètres perpendiculaires.

### 3.4. La TEP au $^{18}\text{F}$ FDG dans l'évaluation en cours de traitement :

Le LH présente importante chimiosensibilité. En raison de la faible quantité en cellules tumorales (1 à 3% de CRS), l'efficacité du traitement est observée très rapidement, dès les premiers cycles de chimiothérapie. De ce fait l'évaluation précoce de la réponse métabolique en TEP s'est imposée comme un facteur pronostique majeur du devenir du patient. En témoigne l'étude rétrospective multicentrique de Gallamini et al (56) sur 190 patients atteints de LH à un stade localisé défavorable à disséminé. En effet la survie sans progression (SSP) est de 95,0% en cas de TEP négative après deux cures de chimiothérapie (ABVD) contre seulement 12,8% si l'examen est positif ( $P < 0.0001$ ). En analyse multi variée seule la TEP à 2 cures ressort comme un facteur pronostique indépendant ( $P < 0.0001$ ) surpassant l'IPS. Les résultats sont présentés sur les figures 13 et 14.

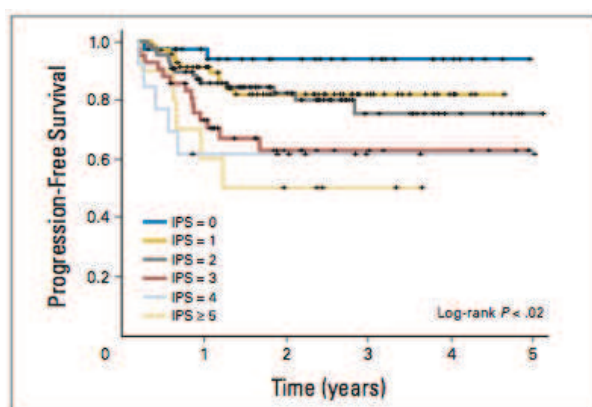


Figure 13 : Survie sans progression en fonction du score IPS (56).

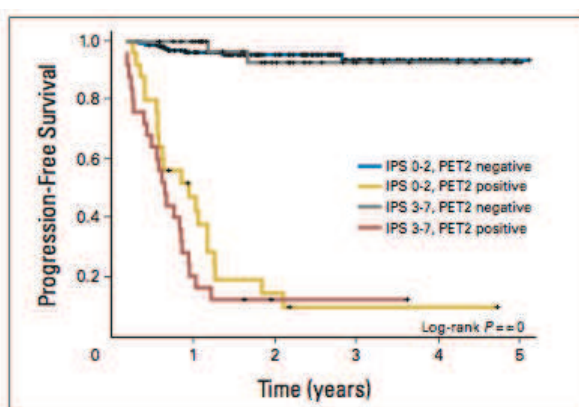
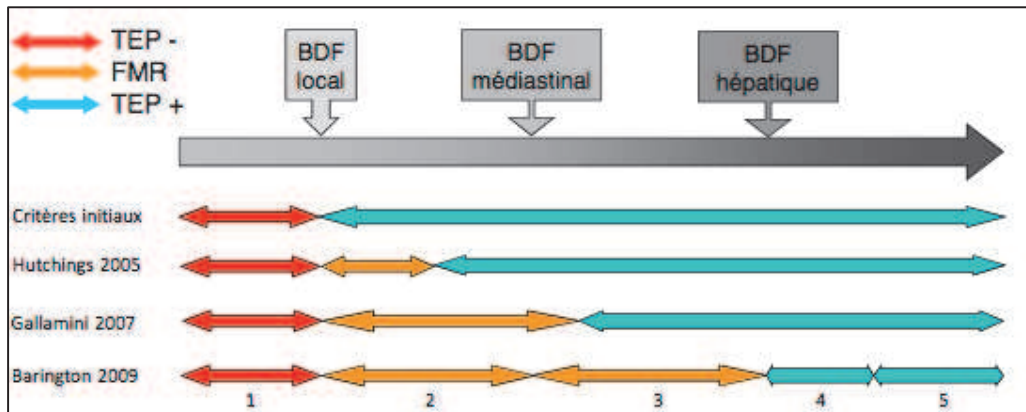


Figure 14 : Survie sans progression en fonction de la TEP précoce et du score IPS (56).

Dans l'étude de Cerci et al(57) sur 104 patients atteints d'un LH tout stade confondu, la SSP à 3 ans est de 90,5% en cas de TEP après deux cures négative contre 53,4% en cas de TEP positive ( $P < 0,001$ ).

De nombreuses études confirment la valeur pronostique de l'évaluation de la réponse métabolique précoce. Cependant dans ces études on observe une grande variabilité de la SSP en cas de TEP positive allant de 12 jusqu'à 53% (49,56–58).

Plusieurs paramètres peuvent expliquer ces variations d'une part la variabilité des paramètres techniques d'un centre à un autre, d'autre part la comparaison d'une population différentes (stades différents) mais surtout l'absence de critères d'interprétation uniformes. En effet le seuil retenu pour définir un examen positif ou non est variable dans ces études. Les premières études ont eu tendance à utiliser les critères définis par l' « IHP » pour l'évaluation post thérapeutique. Puis Hutchings a décrit le phénomène de « Fixation Minimale Résiduelle » (FMR) ou « Minimal Residual Uptake » (MRU) (58). En effet, il constate que chez les patients avec une FMR, le pronostic est identique à ceux ayant une TEP négative. Il en conclut que la persistance d'une faible captation du FDG dans les masses tumorales initiales (dont l'intensité est inférieure au bruit de fond avoisinant) est probablement générée par des phénomènes inflammatoires induits par le traitement. Le seuil de fixation utilisé pour définir ces FMR a évolué (58,59), comme le montre la figure 15. Cette évolution des critères a permis de mieux différencier les patients à risque de récurrence (figure 16).



**Figure 15: Evolution du concept de fixation minimale résiduelle et du seuil de positivité de la TEP précoce (cours DES saclay).**

Enfin afin de définir des critères d'interprétation fiables et reproductibles des examens précoces, une première réunion internationale « The First International Workshop on Interim PET in lymphoma » a été organisée.

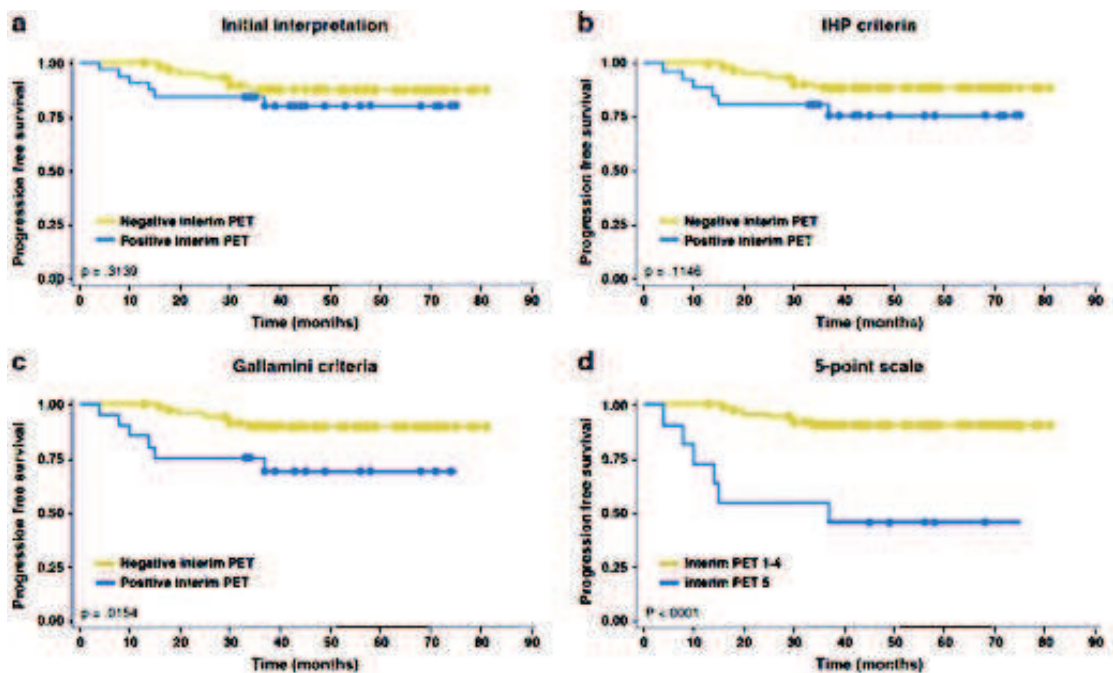
Après avoir confirmé le rôle prédictif de la TEP précoce dans l'évaluation de la réponse thérapeutique avec une SSP à 3 ans respectivement de 83%, 95% et 28% dans la population de l'étude, en cas de TEP négative et en cas de TEP positive ( $P < 0,0001$ ), les recommandations ont été rapportées par Biggi et al et sont les suivantes (60):

- L'interprétation visuelle est recommandée en utilisant une échelle visuelle à 5 niveaux (échelle de Deauville) dans les lymphomes disséminés et localisés avec facteurs pronostiques défavorables (stade IIA).
- Cette échelle visuelle est fiable, robuste et reproductible.

Echelle visuelle	Niveau de captation
1	Absence de fixation
2	Fixation $\leq$ médiastin
3	Foie $\leq$ fixation $>$ médiastin
4	Fixation légèrement supérieure au foie
5	Fixation nettement supérieure au foie

**Tableau 6: Echelle visuelle de Deauville.** Une fixation EV 1,2 ou 3 est retenue comme négative. Une fixation EV 4 ou 5 est en faveur d'un examen pathologique : stabilité ou progression.

**Figure 16: Courbe de survie sans progression en fonction de l'évolution des critères d'interprétation (61).**



### **3.5 La TEP au <sup>18</sup>FDG dans l'évaluation de la maladie résiduelle avant une chimiothérapie de conditionnement et l'autogreffe :**

Plusieurs études ont rapporté la valeur pronostique de la TEP au <sup>18</sup>FDG chez les patients réfractaires ou en rechute après une chimiothérapie de rattrapage et avant une chimiothérapie de conditionnement suivie d'une autogreffe (62–65). La TEP a probable un rôle à jouer dans la sélection des patients avant la réalisation d'une chimiothérapie à haute dose puis d'une autogreffe en identifiant les patients de mauvais pronostic pour lesquels une alternative thérapeutique peut être souhaitée (66).



## ***4. Adaptation du traitement en fonction de la réponse métabolique.***

Comme il a déjà été évoqué, le LH est une maladie curable avec un excellent taux de survie. Cependant 10 à 15% des patients au stade localisé et 20 à 30% au stade disséminé décèdent de leur maladie. De plus chez les patients en rémission, la survie est inférieure à celle de la population témoin. Ainsi de nombreux auteurs ont essayé de mieux définir de façon précoce les patients bons répondeurs dans l'optique de ne pas les « surtraiter » et diminuer les effets secondaires, mais également de détecter les mauvais répondeurs afin d'adopter un traitement plus agressif. C'est dans ce contexte qu'a commencé à émerger le concept de stratégie thérapeutique personnalisée en fonction de la réponse métabolique précoce après 2 ou 4 cures.

De nombreux essais sont en cours dans l'adaptation du traitement en fonction de la réponse métabolique.

### **4.1. Stade localisé :**

L'objectif est d'identifier des patients à faible risque de récurrence pour lesquels une diminution du traitement permettrait de réduire les effets secondaires à long terme tout en conservant un taux de guérison similaire. Les essais se basent sur l'excellente valeur prédictive négative de la TEP précoce pour adapter le traitement. En effet l'hypothèse formulée est que les patients avec une TEP précoce négative peuvent être traités de façon moins

intensive sans altérer le taux de guérison.

2 essais randomisés multicentriques prospectifs ont été mis en place, l'un par le groupe de l'EORTC, l'autre par le groupe anglais UK dont l'objectif est d'évaluer l'abstention de la radiothérapie chez les patients atteints de LH stade localisé favorable.

Le premier essai nommé H10, a comparé chez des patients de stade localisé favorable après une TEP précoce négative un traitement par chimiothérapie seule (2 ABVD supplémentaires) à un traitement combiné standard (1 cure d'ABVD supplémentaire et une irradiation de 30Gy en INRT). Sur les 381 patients inclus 9 progressions ont été observées dans le bras expérimental contre une seule dans le bras standard. La SSP à 1 an est de 100% dans le bras standard contre 94,9% dans le bras expérimental. L'analyse intermédiaire est en faveur d'une infériorité (non significative sur le plan statistique) du bras expérimental à l'origine de la clôture de l'essai. Néanmoins les critiques que l'on peut apporter à cette conclusion sont l'arrêt précoce de l'étude alors que le nombre d'événements est relativement faible et que le suivi moyen est court pour un objectif principal basé sur le long terme.

Cependant ces résultats sont similaires aux conclusions de l'essai H9 qui retrouve un taux plus important de rechutes en cas de chimiothérapie seule en comparaison avec un traitement combiné associant une irradiation de 20 à 30Gy IFRT dans une population similaire. De même les résultats de la méta analyse de Koshy et al. sur une large population de 12 247 patients dont 51,5 % ont reçu de la radiothérapie mettent en évidence une survie globale (SG) de 76% pour les individus traités par chimiothérapie seule et de 87% en cas

de traitement combiné ( $p < 0,01$ ). De plus il n' a pas été observé plus de second cancer chez les patients recevant un traitement combiné (67).

L'essai RAPID, lui retrouve des résultats contradictoires. Les premiers résultats en analyse intermédiaire sur 571 patients au stade I/IIA non bulky montre une efficacité similaire d'un bras chimiothérapie seule par rapport au bras de traitement standard multi modalité.

Des essais sont en cours, notamment l'essai HD 16 et HD 17 du GHSG et l'analyse finale de l'essai RAPID permettront de positionner la valeur de la TEP précoce dans l'adaptation du traitement dans le LH au stade localisé.

Compte tenu de la faible valeur prédictive positive de la TEP précoce chez les patients au stade localisé la difficulté est d'identifier de façon précoce les patients de pronostic défavorable pour lesquels une intensification thérapeutique est envisageable.

## **4.2. Stade disséminé :**

Deux stratégies s'opposent ; d'un côté les essais prospectifs évaluant l'intensification du traitement par BEACCOOP en cas de TEP positive après 2 cures d'ABVD. De l'autre, un schéma thérapeutique plus agressif avec l'utilisation d'emblée du BEACCOOP.

L'essai multicentrique mené sur 165 patients atteints de LH de stade localisé défavorable à un stade disséminé traités initialement par ABVD, a évalué l'efficacité d'une intensification par BEACCOOP 4cycles renforcés suivi de 4 cycles de BEACCOOP standard en cas de TEP à 2 cures positive. Les patients

avec une TEP négative ont continué le traitement par 4 cycles d'ABVD supplémentaires. Une radiothérapie de consolidation de 30-36Gy a été réalisée en cas de masse bulky ou d'atteinte ganglionnaire extra médiastinale. La SSP et la SG sont respectivement de 88% et 98%. 8 événements sont survenus chez les 25 patients ayant bénéficié d'une intensification contre 13 chez les 135 patients avec une TEP négative. Chez les patients « correctement traités » la SSP a été de 62% en cas de TEP positive et 95% en cas de TEP négative (68). Même si des biais liés au schéma de l'étude peuvent expliquer des résultats divergeant par rapport aux données de la littérature (16,35) ces résultats sont encourageants. Actuellement de nombreux essais sont en cours afin d'évaluer ces différentes stratégies thérapeutiques.

Malgré la valeur pronostique de l'évaluation métabolique de la réponse thérapeutique précoce, l'adaptation du traitement en fonction des résultats de la TEP précoce est débattue. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude dont les résultats sont présentés dans le chapitre suivant.

***ETUDE REALISEE :***

# 1. Objectifs

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la valeur pronostique de la TEP 18 FDG sur la survie sans progression des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin traité par ABVD. L'objectif secondaire est l'évaluation d'une adaptation thérapeutique en cas de TEP 18 FDG précoce positive.

## 2. Matériels et méthodes

### A. Population étudiée

#### ➤ Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospectivo historique réalisée au CHU de Poitiers entre janvier 2007 et décembre 2011 chez les patients présentant un lymphome de Hodgkin.

### ➤ Critères d'inclusion :

Les patients ont été inclus selon les critères suivants :

- Lymphome de Hodgkin confirmé histologiquement,
- Tout stade confondu : stade IA – stade IVB selon la classification d'Ann Arbor,
- Ayant bénéficié d'une TEP/TDM dans le bilan d'extension initial pré thérapeutique,
- Traité initialement par 2 cures d'ABVD,
- Ayant bénéficié d'une évaluation par une TEP/ TDM après 2 cures de chimiothérapie.

### ➤ Prise en charge thérapeutique:

La prise en charge a été adaptée au score pronostic PPS prenant en compte l'âge, du nombre de territoires ganglionnaires envahis, l'envahissement extra ganglionnaire et la présence éventuelle de symptômes. Trois sous groupes ont été ainsi définis: le groupe favorable pour les malades avec un score de 0-2, le groupe intermédiaire pour les patients avec un score de 3-4 et le groupe défavorable pour un score de 5-6.

Le traitement a été adapté aux résultats de la TEP réalisée après 2 cures de chimiothérapie.

Les patients avec une TEP négative ont poursuivi un traitement standard par ABVD dont le nombre de cycles a été défini en fonction du score PPS initial. Trois cures pour le groupe favorable, 4-6 cures pour le groupe

intermédiaire et 6-8 cures dans le groupe défavorable. Une radiothérapie de clôture IFRT délivrant 30- 36Gy a été réalisée après discussion du dossier en réunion de concertation pluri disciplinaire.

Les patients avec une TEP positive par contre ont bénéficié d'une intensification soit par VABEM pour les patients du groupe favorable et intermédiaire soit d'une chimiothérapie de rattrapage de type DHAP à 4 cures d'ABVD pour le groupe défavorable suivi d'une autogreffe en cas de réponse thérapeutique.

L'évaluation de la réponse thérapeutique a été évaluée selon les critères TDM établis par Cheson de 1999 (69).

## **B. Réalisation des examens TEP**

Les TEP ont été réalisées selon les procédures standard et les recommandations internationales (53).

### **➤ Conditionnement et installation du patient :**

Tous les patients ont eu à respecter un jeûne de 6h avec l'injection du  $^{18}\text{F}$  FDG. Le taux de glucose a été mesuré par une glycémie capillaire. L'activité injectée a été 5MBq/kg. Afin de réduire les fixations parasites, les patients ont été installés au calme, avec la consigne de se relaxer, ne pas parler ni mastiquer. Les acquisitions ont été réalisées 60min après injection, en décubitus dorsal après miction. La durée d'acquisition a été de 3,5min par pas. La TEP initiale a été réalisée quelques jours avant le début du



traitement. La TEP précoce a été réalisée quelques jours avant la réalisation du 3<sup>ème</sup> cycle de chimiothérapie.

➤ **Paramètres techniques :**

Les examens TEP ont été réalisés sur un modèle GEMINI® Philips (TEP Allegro et TDM bi-barettes Dual slice Mx8000, Philips Medical Systems, The Netherlands). Les paramètres d'acquisition sont résumés dans le tableau 7.

	<b>TEP-TDM GEMINI® (Philips)</b>
<b>TDM</b>	Bi barrettes
Kilovoltage	160 kV
Milliampérage	80 mAs
Temps de rotation	0,5 sec
Pitch	1,5
Epaisseur de reconstruction	5 mm
Intervalle	6,5mm
Matrice	512 x 512
<b>TEP</b>	
Mode	3D
Nombre de pas	6 à 9
Voxel	4 x 4 x 4

**Tableau 7 : Paramètres techniques de la TEP TDM**

### ➤ **Protocole d'acquisition :**

Les sinogrammes 3D ont été reformatés en sinogrammes transverses eux mêmes reconstruits au moyen d'un algorithme itératif. Les données recueillies et reconstruites ont été visualisées sans et avec correction d'atténuation, fusionnées aux données TDM, dans les trois plans de l'espace et en mode 3D ciné MIP (Maximale Intensity Projection).

### ➤ **Critères d'interprétations :**

Une analyse visuelle a été réalisée pour l'interprétation des TEP précoces selon l'échelle de Deauville. Une fixation supérieure au bruit de fond hépatique a été le seuil retenu pour considérer une TEP comme positive (EV 3).

Une analyse semi quantitative a également été réalisée afin d'évaluer la valeur pronostique du  $\Delta SUV_{max}$ . Ce paramètre reflète l'évolution de la fixation entre 2 examens (initial et en cours de traitement). Il a été calculé par selon la formule suivante :

$$\Delta SUV_{max} = \frac{SUV_{max\ TEP\ 1} - SUV_{max\ TEP\ 2}}{SUV_{max\ TEP\ 1}}$$

## **C. Analyse statistique**

Les valeurs qualitatives sont exprimées en pourcentage et ont comparées selon le devenir du patient en utilisant le test du Chi<sup>2</sup>. La survie sans progression a été choisie comme critère de jugement principal et définie par la survenue d'une récurrence, d'une progression ou d'un décès de quelque cause que ce soit après la fin du traitement. La survie globale est définie en considérant la date de décès et la date du diagnostic. Les courbes de survie ont été calculées selon la méthode de Kaplan et Meier. L'association entre les facteurs pronostiques et l'échec thérapeutique a été évaluée par une analyse log rank et une analyse univariée. Pour évaluer le caractère indépendant des facteurs pronostiques identifiés, une analyse multivariée basée sur une régression de Cox a été réalisée. Toutes les analyses ont été réalisées par le logiciel Med Calc.

## **3. Résultats**

### **A. Les caractéristiques de la population :**

Entre Janvier 2007 et décembre 2011, 86 patients ont été inclus dans cette étude rétrospective. Les caractéristiques de la population sont décrites dans le tableau 8.

<b>Age</b>	
< 40ans	49 (56,9)
entre 40 et 65ans	27 (31,3)
>65 ans	10 (11,6)
<b>Sexe</b>	
Masculin	39 (45,3)
Féminin	47 (54,7)
<b>Score PPS</b>	
1	41 (47,7)
2	26 (30,2)
3	19 (22,1)
<b>Stade Ann Arbor</b>	
I	9 (10,4)
II	33 (38,4)
III	16 (18,6)
IV	28 (32,6)
<b>Signes cliniques</b>	
A	58 (67,4)
B	28 (32,6)

**Tableau 8 : Les caractéristiques de la population**

66 patients ont eu une TEP précoce *négative* après 2 cures de chimiothérapie (76,7%). 64 patients ont alors poursuivi le traitement initial prévu avec un nombre de cycles d'ABVD variable en fonction de leur score PPS. Néanmoins un de ces patient n'a pas pu poursuivre le nombre de cycles de chimiothérapie prédéfini en raison d'une pneumopathie induite par la Bléomycine.

Pour 2 patients, le traitement a été modifié et ils ont bénéficié d'une modification par VABEM malgré une TEP précoce négative.

20 patients ont eu une TEP *positive* (23,3%). Parmi ceux ci, 15 d'entre eux ont alors bénéficié d'une intensification thérapeutique ; 11 par VABEM (7 dans le groupe favorable et 4 dans le groupe intermédiaire) et 4 par DHAP (tous dans le groupe défavorable).

Pour 5 patients, il a été décidé en réunion de concertation multidisciplinaire de ne pas modifier le schéma thérapeutique.

Dans le groupe favorable, 11 sur 41 patients ont eu une TEP positive. 7 patients ont alors bénéficié d'une intensification par VABEM et 4 ont poursuivi le traitement standard par ABVD.

Dans le groupe intermédiaire, 4 sur 26 patients ont eu une TEP positive. Tous ont bénéficié d'une intensification par VABEM.

Dans le groupe défavorable, la TEP a été positive chez 5 patients sur 19. 4 ont reçu une intensification par DHAP et un patient a poursuivi le traitement standard.

## **B. Relecture des examens**

Actuellement les données des TEP préthérapeutiques et précoces ne sont disponibles que pour 21 des 86 patients. Pour 3 patients supplémentaires, les données de la TEP précoce sont accessibles mais pas les données de l'examen de référence. Pour les autres patients la relecture des examens n'a pas encore pu être réalisée. Le système de stockage des examens d'imagerie (PACS) a été mis en place à partir de Novembre 2010 au CHU de Poitiers.

Les examens antérieurs à cette date ont été stockés sur un système d'archive du GIE Positon Poitou Charente. Pour le moment ces données ne sont pas disponibles. La relecture des examens TEP réalisés après 2 cures de chimiothérapie a montré 3 discordances avec les conclusions initiales. En utilisant les critères de Deauville, 2 patients ont eu un examen positif alors qu'il avait été considéré comme négatif. L'un de ces patient a récidivé, alors que le deuxième est en rémission complète après un traitement ayant compris 6 cures d'ABVD et de la radiothérapie.

Chez un patient la TEP précoce a été retenue comme positive alors que l'évaluation visuelle selon Deauville est en faveur d'un examen normal. Ce patient n'a pas toutefois pas bénéficié d'intensification thérapeutique, et est en rémission complète après 3 cures d'ABVD et radiothérapie de clôture.

Pour tous les autres examens, la relecture et l'application des critères de Deauville conduit aux mêmes conclusions que celles qui avaient été retenues initialement.

## **C. Devenir des patients**

Après un suivi médian de 42 mois (26-82mois), 78 patients sont toujours en vie.

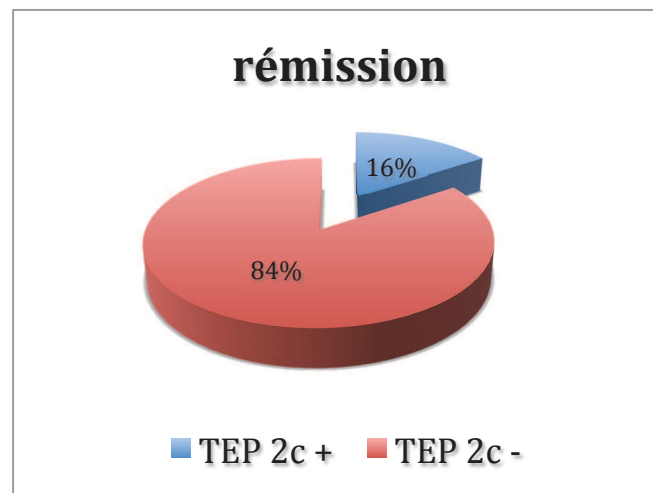
64 patients ont été mis en rémission clinique dont 55 grâce au traitement initial.

Il a été observé ensuite 22 événements, 18 patients ayant récidivé et 4 ayant progressé. Parmi ces événements, 12 sont survenus chez les 66 patients avec une TEP négative et 10 chez les 20 patients avec une TEP positive.

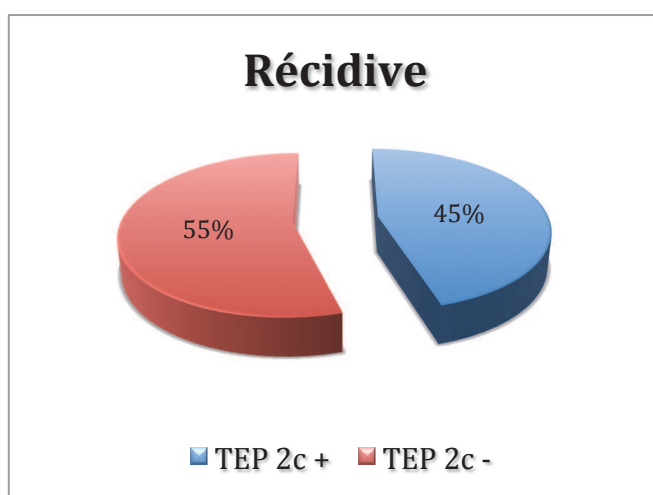
La SSP de notre groupe à 2 ans est de 76,7%, allant de 83,2% en cas de TEP négative à 60% en cas de TEP positive ( $p= 0,0033$ ).

La survie globale à 2ans est de 93,9%.

Les résultats de l'analyse univariée sont résumés dans le tableau 9. Les facteurs pronostiques prédictifs de la récurrence sont la TEP précoce, le score PPS mais également la présence de symptômes. Les autres composantes du score PPS tel que l'âge de plus de 40ans, le nombre de territoires ganglionnaires et l'envahissement extra ganglionnaire ne sont pas prédictif de la survenue d'une récurrence.



**Figure 17 : Rémission et TEP après 2 cures ABVD**



**Figure 18: Récidive et TEP après 2 cures ABVD**

	Rémission Rémission (64 patients)	Récidive Récidive (22 patients)	Valeur Valeur de p
Age > 40 ans	28 (43,7)	10 (45,4)	p= 0,81
Sexe :			
Masculin	27 (42,1)	12 (54,5)	p=0,31
Féminin	37 (57,9)	10 (45,5)	
Score PPS			p=0,011
1	36 (56,3)	5 (22,7)	
2	18 (28,1)	8 (36,4)	
3	10 (15,6)	9 (40,9)	
Envahissement extra ganglionnaire			p=0,48
Oui	19 (29,7)	9 (40,9)	
Non	45 (70,3)	13 (59,1)	
Signes cliniques			p=0,011
A	48 (75)	10 (45,5)	
B	16 (25)	12 (54,5)	
Pas Radiothérapie	25 (39,1)	12 (54,5)	p=0,17
TEP à 2 cures			p=0,007
négative	54 (84,4)	12 (54,5)	
positive	10 (15,6)	10 (45,5)	

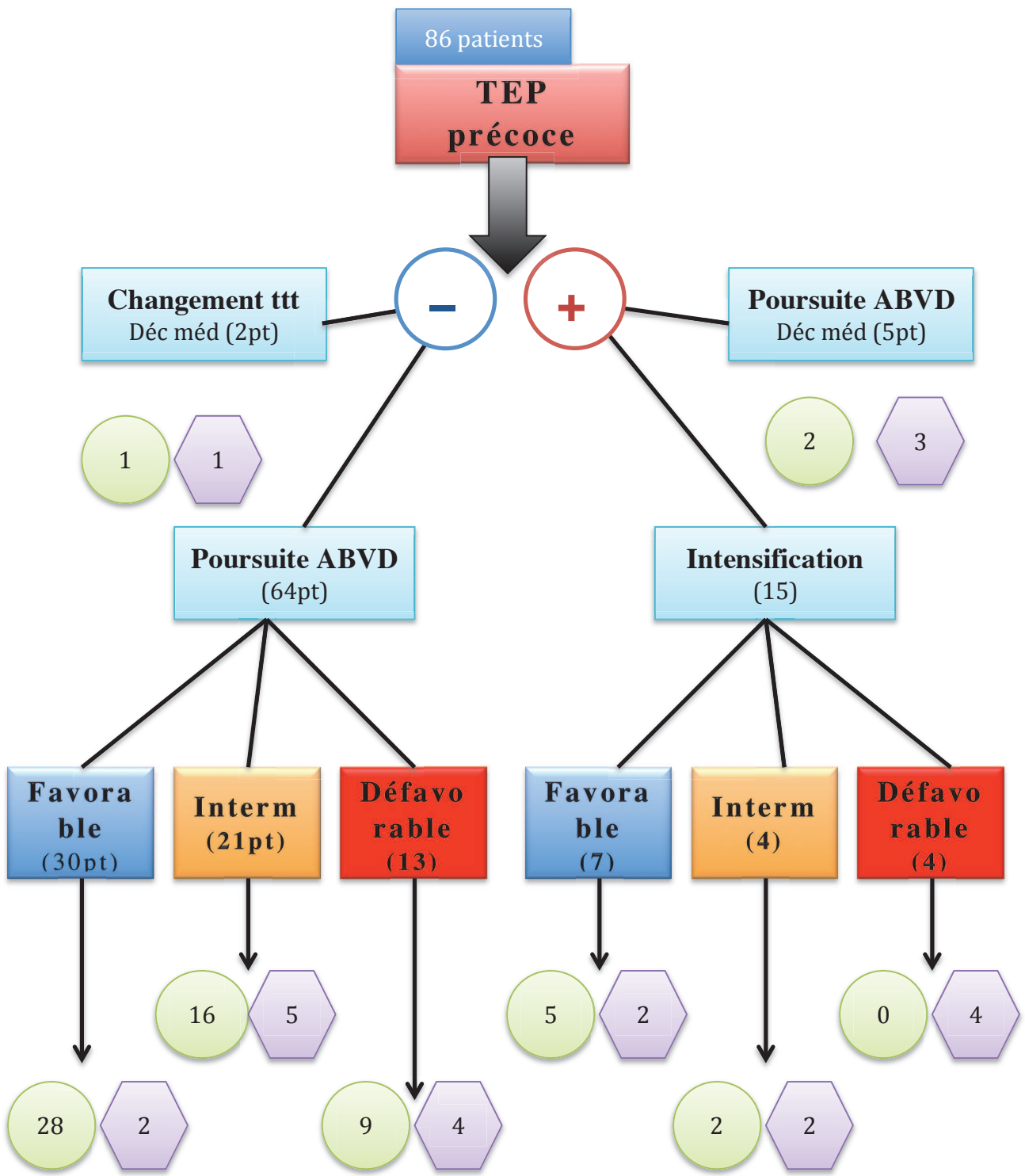
**Tableau 9 Analyse univariée de la survie sans progression**



Les résultats de l'analyse multivariée sont résumés dans le tableau 10. Seule la TEP précoce est un facteur pronostique indépendant.

Variable	Valeur de p	HR	Intervalle de confiance 95%
TEP précoce	0,003	7,05	1,93 - 25,75
Score PPS	0,065	5,91	0,89 – 39,2
Symptômes	0,48	1,69	0,38 – 7,45

**Tableau 10 Analyse multivariée de la survie sans progression**

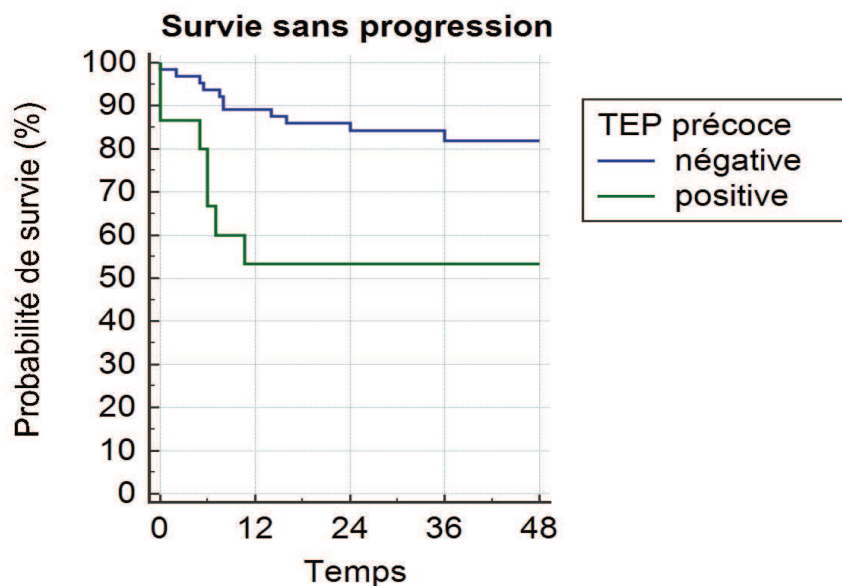


**Figure 19 : Organigramme de l'étude.** *Ttt : traitement; Déc méd : décision médicale ; pt : patient ; Interm :groupe intermédiaire.*

*Rémission clinique*
 *Récidive ou progression*

➤ **Dans la population traitée en fonction de la TEP précoce :**

Chez les 79 patients dont le traitement a été adapté en fonction des résultats de la TEP précoce, la SSP et la SG à 2 ans sont respectivement de 80,4% et de 95%. La SSP en cas de TEP précoce négative est de 84,3% contre 53,3% en cas de TEP positive ( $p=0,0057$ ).



**Figure 20 : Courbe de survie sans progression dans la population de l'étude en fonction des résultats du TEP.**

### ➤ **Dans le groupe favorable :**

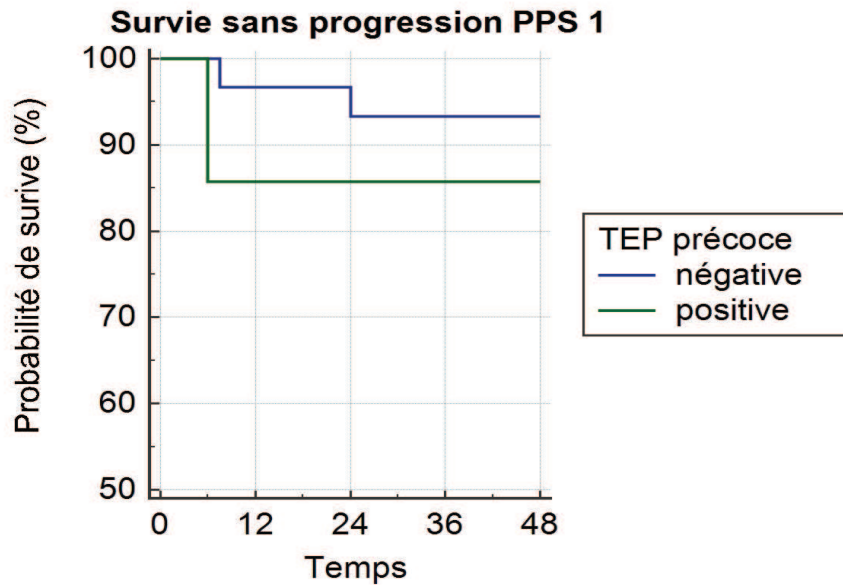
La SSP à 2ans est de 91,9%, la SG à 2 ans est de 97,4%. En cas de TEP précoce négative la SSP est de 93,3% contre 85,7% en cas de TEP positive (p= NS).

2 patients sont décédés à 2 et 7 ans après la fin du traitement et 5 récurrences sont survenues.

Parmi les 7 patients ayant bénéficié d'une intensification par VABEM, 6 patients ont été mis en rémission clinique. Une seule récurrence est survenue 6 mois après la fin du traitement malgré une TEP de fin de traitement négative. Ce patient est décédé après une deuxième récurrence.

Chez les 4 patients n'ayant pas pu avoir d'intensification, deux récurrences sont survenues à 6 et 20 mois malgré 3 ABVD et radiothérapie chez des patients ayant une masse tumorale initiale importante qualifiée de « bulky ».

Nous avons également noté la survenue de 2 récurrences malgré une TEP précoce négative. La première à 7,5 mois chez une patiente avec un stade disséminé traitée par 8 ABVD. La deuxième plus tardive à 24,5 mois de la fin d'une chimiothérapie seule (3 ABVD). Le traitement par ABVD de cette récurrence tardive a permis d'obtenir une réponse partielle ayant nécessité un traitement complémentaire par DHAP. Le patient est actuellement en rémission clinique.



**Figure 21 : Courbe de survie sans progression chez les patients PPS 1 en fonction de la TEP**

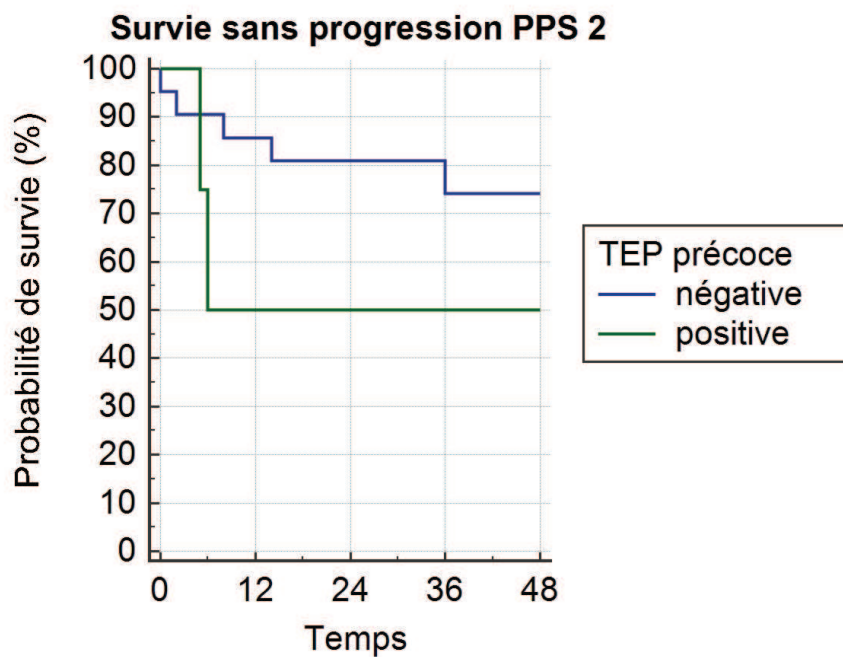
➤ **Dans le groupe intermédiaire:**

La SSP à 2 ans est de 76%, de 81% en cas de TEP négative et de 50% en cas de TEP positive (p= NS); la SG est de 92,3%. 7 événements sont survenus.

6 récurrences ont été observées dont 4 après une TEP précoce négative : une à 2 mois après 6 ABVD et une 8 mois après 4 ABVD. La 3<sup>ème</sup> est survenue après une période de 14 mois. Ces patients sont en rémission complète après une chimiothérapie de rattrapage par Cisplatine Gemzar pour le premier et DHAP puis autogreffe pour les 2 autres.

Deux récurrences survenues après l'intensification par VABEM malgré une TEP en fin de traitement négative à 5 et 6 mois. Ces patients sont actuellement en rémission.

Une patiente a progressé après 6 ABVD malgré une TEP précoce négative. Malgré un traitement de rattrapage cette patiente est décédée.



**Figure 22 : Courbe de survie sans progression chez les patients PPS 2 en fonction de la TEP**

➤ **Dans le groupe défavorable :**

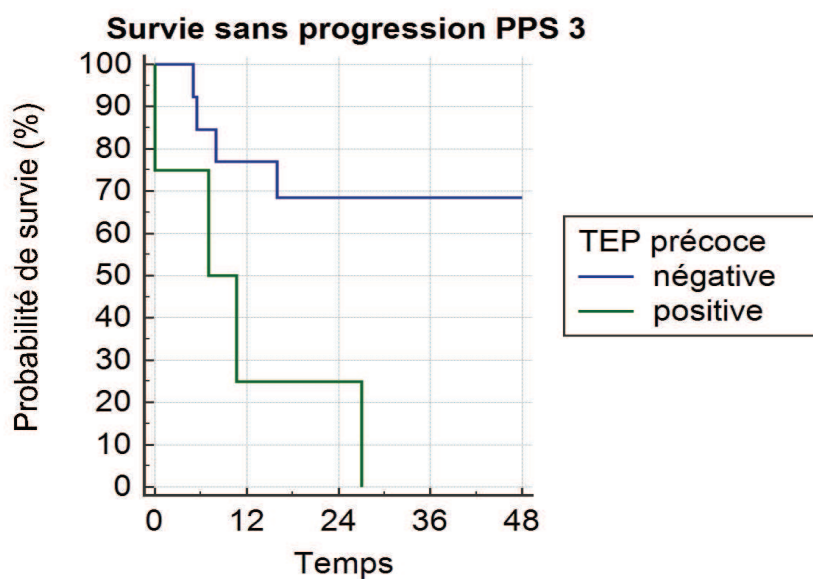
La SSP est 58%, 68,4% en cas de TEP négative et 25% en cas de TEP positive ( $p= 0,013$ ). 6 récurrences et 2 progressions ont été observées à l'origine de 4 décès. La SG est de 86,7% à 2 ans.

Aucune rémission n'a pu être obtenue après une intensification par DHAP puis autogreffe.

4 récurrences sont survenues après une TEP précoce négative. Trois ont été précoces à 5,5 et 8 mois dont un décès. Une à 16 mois et une tardive à plus de 3 ans.

2 récurrences sont survenues à 7 et 10 mois de l'autogreffe. Ces 2 patients sont décédés.

2 patients ont progressé avec une TEP positive après 2 cures de DHAP en faveur de lymphome réfractaire. Un des patients a été mis en rémission après un traitement de rattrapage par Adriamycine Navelbine Gemzar et une radiothérapie de clôture. Le deuxième est décédé malgré une TEP négative après une chimiothérapie de 3<sup>e</sup> ligne par IVA ayant permis l'autogreffe.



**Figure 23** Courbe de survie sans progression chez les patients PPS 3 en fonction de la TEP.

## 4. Discussion

### ✓ Valeur pronostique de la TEP précoce :

Plusieurs études ont montré la valeur pronostique de la TEP précoce après 2 ou 3 cures d'ABVD et son aptitude à prédire le devenir des patients atteints d'un LH. Cette indication a été validée par une étude internationale pour le LH de stade disséminé et localisé à pronostic défavorable (60). Au stade disséminé, la valeur pronostique de la TEP précoce est supérieure au score pronostic IPS. En effet les patients avec un IPS faible ou fort ont un pronostic similaire en cas de TEP précoce négative (56).

Notre étude confirme la valeur pronostique de la TEP précoce. Dans notre groupe de 79 patients, la SSP à 2 ans est globalement de 80,4%, mais elle est de 84,3% en cas de TEP négative et seulement de 53,3% en cas de TEP positive. Nous avons de plus confirmé le caractère indépendant de ce facteur pronostique pour la SSP.

Il faut toutefois noter que dans notre groupe la SSP est très différente tant en cas de TEP précoce positive et négative des valeurs rapportées dans la littérature.

En effet dans notre étude la SSP en cas de TEP positive est nettement supérieure à celle observée dans les principales études (56–58,70,71) où elle se situe plutôt entre 12,8% et 53,4%. Ce résultat peut s'expliquer par le bénéfice d'une intensification thérapeutique précoce qui a été mise en œuvre pour notre groupe. Ce taux est par contre similaire à celui observé dans l'étude de référence de Gallamini (68). Cependant la population de cette étude et le traitement utilisé sont très différents. En effet dans cette étude les auteurs



évaluent le bénéfice d'une intensification par BEACCOOP renforcé en cas de TEP positive chez des patients atteints de LH de stade localisé à pronostic défavorable à stade disséminé. La SSP est de 62% chez les 21 patients avec une TEP précoce positive et ayant bénéficié d'une intensification par BEACCOOP.

De même la SSP en cas de TEP négative dans notre étude est inférieure aux résultats décrits dans la littérature où il oscille entre 90 et 97%. Même si la radiothérapie n'apparaît pas comme un facteur pronostique de la récurrence dans notre étude, on peut s'interroger sur l'abstention de cette dernière dans le schéma thérapeutique. En effet parmi les 12 malades ayant récidivé malgré une TEP précoce négative, 9 n'ont pas bénéficié de radiothérapie de clôture, dont 2 patients à un stade localisé. Un patient n'a pas pu recevoir le schéma complet d'ABVD en raison d'une pneumopathie induit par la Bléomycine.

### ✓ **Adaptation thérapeutique en fonction de la TEP précoce :**

La TEP précoce s'est imposée comme l'un des facteurs pronostiques prédominant sur la réponse thérapeutique (54,56,58,59,70–72). Des critères d'interprétation fiables et reproductibles ont été définis (60). Cependant le rôle de la TEP dans l'intensification thérapeutique est encore débattu.

Actuellement les résultats de seulement 3 études évaluant l'intensification thérapeutique sont connus. Tous ces essais ont été réalisés chez des patients de stade disséminé et en fonction du score IPS.

Dans la première étude menée par Dann sur 108 patients traités par BEACCOOP, les patients avec un IPS supérieur à 3 recevaient 2 cycles de BEACCOOP renforcé et les autres patients 2 cycles de BEACCOOP standard. En fonction des résultats de la scintigraphie au Gallium 67 ou de la TEP les patients ont reçu 4 cures supplémentaires de BEACCOOP renforcé ou standard. Les taux de SSP à 5 ans et de SG étaient respectivement de 85% et 90% (73).

La deuxième étude, menée chez 44 patients traités initialement par 2 cycles de BEACCOOP renforcé a évalué l'adaptation thérapeutique en fonction de la TEP précoce. Les patients avec une TEP négative ont reçu 4 cycles d'ABVD supplémentaires, les patients avec une TEP positive ont bénéficié d'une chimiothérapie de rattrapage puis d'une autogreffe. La SSP et la SG à 4 ans est respectivement de 78% et 95% (74).

Puis Gallamini et al dans un essai multicentrique sur 165 patients traités initialement par ABVD, a évalué l'efficacité d'une intensification en cas de TEP à 2 cures positive par 4 cycles de BEACCOOP renforcés suivi de 4 cycles de BEACCOOP standard. Les patients avec une TEP négative ont continué le traitement par 4 cycles d'ABVD supplémentaires. La SSP et la SG sont de 88% et 98% respectivement. Chez les 154 malades correctement traités la SSP à 2 ans est de 91% (68).

Ces résultats initiaux étaient encourageants mais l'essai HL10 dont l'objectif était d'évaluer l'abstention de la radiothérapie chez des patients répondeurs atteints de LH au stade localisé afin de diminuer les effets secondaires du traitement, a abouti à des résultats négatifs. Ainsi les patients avec une TEP précoce négative n'ont pas eu pas de radiothérapie de clôture. L'analyse intermédiaire, malgré l'absence de non infériorité statistique, a abouti à

l'arrêt de cet essai en raison d'un nombre d'événements jugés trop important.

Notre étude se distingue des études de la littérature pour plusieurs raisons. Nous avons en effet considéré une population et un schéma thérapeutique différent de ce qui a été jusqu'à présent décrit. Notre étude est ainsi, à notre connaissance, la seule étude portant sur tous les stades confondus de la maladie de Hodgkin (stade I à stade IV) et utilisant le score PPS pour guider la prise en charge. Le score PPS est plus précis et permet de mieux prédire la SG à 10 ans et à la survie sans événements que les autres scores pronostiques utilisés (7). De plus notre étude est la seule à utiliser un schéma d'intensification par VABEM pour les stades favorables à intermédiaires.

Dans notre groupe de 79 patients, la SSP et la SG sont globalement similaires à celles décrites dans les séries historiques (16). Au total 15 patients ont bénéficié d'une intensification thérapeutique, 11 par VABEM (7 dans le groupe favorable et 4 dans le groupe intermédiaire) et 4 par DHAP dans le groupe défavorable. Les résultats sont plutôt encourageants chez les patients du groupe favorable où il n'est survenu qu'une seule récurrence. Dans le groupe intermédiaire les résultats sont mitigés avec un taux de rémission 50% et de récurrence 50%. Par contre on peut s'étonner de l'absence d'efficacité d'un traitement associant une chimiothérapie de rattrapage de type DHAP suivi d'une autogreffe chez les patients du groupe défavorable avec une TEP précoce positive. En effet aucune rémission n'a pu être observée après introduction de ce traitement. Ces résultats sont divergents de ceux obtenus dans l'étude d'Avigdor avec un schéma d'intensification relativement similaire. Dans cette étude parmi les 13 patients ayant bénéficié

d'une chimiothérapie de rattrapage puis d'une autogreffe, 9 patients ont pu être mis en rémission complète, 3 ont récidivé et un seul a progressé (74).

Dans ce sous groupe de patient, une intensification par BEACCOOP semble légitime. En effet le BEACCOOP renforcé permet d'atteindre un taux plus important de SSP et de SG (18,19,75) au prix d'une plus lourde toxicité aiguë et chronique avec notamment un taux plus important de cytopénies sévères, d'infections, d'aménorrhées et de tumeurs secondaires (76).

Actuellement de nombreux essais thérapeutiques visant à évaluer l'efficacité de l'adaptation thérapeutique en fonction de la TEP précoce sont en cours.

3 essais prospectifs évaluent l'intensification par BEACCOOP en cas de TEP précoce positive chez des malades au stade disséminé ; un du GITIL, un du RATHL et celui du CR UK. L'essai italien du FIL évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie par IGEV suivi d'une greffe autologue.

D'autres essais évaluent un schéma thérapeutique plus agressif avec l'utilisation d'emblée du BEACCOOP. L'essai HD 18 du GHSG où les patients sont traités par 2 BEACCOOP renforcé. En cas de TEP négative à 2 cures les patients sont randomisés soit dans le bras 4 BEACCOOP standard soit dans le bras expérimental avec 2 BEACCOOP renforcé. En cas de TEP positive, les patients sont randomisés entre le bras standard 4 BEACCOOP renforcé et le bras expérimental 4 R-BEACCOOP renforcé. L'essai AHL 2011 du GELA évalue une escalade thérapeutique par 2 ABVD en cas de TEP négative après 2 cures de BEACCOOP renforcé.

Au stade précoce les essais HD 16 et HD 17 du GHSG ainsi que l'analyse final de l'essai RAPID permettront de positionner la valeur de la TEP

précoce dans l'adaptation du traitement dans le LH au stade localisé.

✓ **Evaluation de l'échelle visuelle de Deauville et de l'évaluation semi quantitative :**

Une partie de l'étude basée sur la relecture des examens n'a pas pu être réalisée. Le système de stockage des imageries PACS a été mis en place à partir de novembre 2010 au CHU de Poitiers. Les examens antérieurs à cette date ont été stockés sur un système d'archive interne. Actuellement ces examens ne sont pas disponibles. L'interprétation de la TEP dans les LH fait l'objet de débats. Les recommandations ont ainsi évoluées. Une analyse visuelle est actuellement privilégiée avec des critères qui se sont modifiés et le recours à des critères semiquantitatifs est actuellement discuté. Une étude sur 59 patients atteints de LH a montré que l'analyse semi quantitative est plus précise qu'une interprétation selon les critères de Deauville (77). Alors que les examens réalisés et considérés dans ce travail ont été interprétés visuellement nous avons prévu de les relire en appliquant les critères de Deauville pour l'analyse visuelle et des critères semi quantitatifs. Nos résultats ne sont pas contributifs, en raison de nombreuses données manquantes au moment de l'analyse. De façon préliminaires sur le nombre limité d'examens disponibles nous avons observé 3 discordances. (Deux patients ont eu une TEP à 2 cures positive selon l'échelle de Deauville ; un patient a récidivé le deuxième est en rémission complète après 6 ABVD et radiothérapie. Chez un patient la TEP précoce a été retenue comme positive

alors qu'une évaluation visuelle est négative. Ce patient est en rémission complète après 3 ABVD et radiothérapie de clôture. Pour tout les autres examens ont observent une concordance similaire avec les critères de Deauville).

### ✓ **Limites de l'étude :**

Notre étude présente plusieurs limites. La première porte sur la population étudiée. Celle-ci est en effet limitée et comporte quelques patients qui ont été perdus de vue. Le groupe des patients ayant bénéficié d'une intensification est en particulier limité et nos résultats sont à vérifier sur un plus grand groupe. La deuxième porte sur les différents schémas thérapeutiques utilisés dans cette étude, que ce soit le nombre de cycles d' ABVD, la réalisation ou non de radiothérapie et enfin les différentes chimiothérapie d'intensification.

## **CONCLUSION :**

Nos résultats confirment la valeur pronostique de la TEP précoce réalisée après 2 cures chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin traités par ABVD. De plus, les résultats d'une intensification thérapeutique par VABEM sont encourageants pour les patients de pronostic favorable à intermédiaire selon le score PPS. A contrario pour les patients de pronostic défavorable, les résultats d'une intensification par DHAP suivie d'une autogreffe retrouvent des résultats très décevants.

Il reste toutefois nécessaire de confirmer nos résultats préliminaires sur l'intérêt de l'adaptation thérapeutique en cas de TEP précoce positive dans une large étude prospective contrôlée.



## Références bibliographiques :

1. Fermé C, Reman O. Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC - Hématologie. nov 2004;1(4):115-34.
2. Lukes RJ, Butler JJ. The Pathology and Nomenclature of Hodgkin's Disease. *Cancer Res.* 6 janv 1966;26(6 Part 1):1063-81.
3. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* nov 1989;7(11):1630-6.
4. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E, et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1506-14.
5. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JM, Hayat M, Schueren EV der, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood.* 1 janv 1989;73(1):47-56.
6. Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2000;11 Suppl 1:81-5.
7. Maucort-Boulch D, Djeridane M, Roy P, Riche B, Colonna P, Andrieu J-M. Predictive and discriminating three-risk-group prognostic scoring system for staging Hodgkin lymphomas. *Cancer.* 2007;109(2):256-64.
8. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 11 mars 2010;362(10):875-85.
9. Tan KL, Scott DW, Hong F, Kahl BS, Fisher RI, Bartlett NL, et al. Tumor-associated macrophages predict inferior outcomes in classic Hodgkin lymphoma: a correlative study from the E2496 Intergroup trial. *Blood.* 18 oct 2012;120(16):3280-7.
10. Abdou AG, Asaad NY, Loay I, Shabaan M, Badr N. The prognostic role of tumor-associated macrophages and dendritic cells in classic Hodgkin's lymphoma. *J Environ Pathol Toxicol Oncol Off Organ Int Soc Environ Toxicol Cancer.* 2013;32(4):289-305.
11. Visco C, Nadali G, Vassilakopoulos TP, Bonfante V, Viviani S, Gianni AM, et al. Very high levels of soluble CD30 recognize the patients with classical Hodgkin's lymphoma retaining a very poor prognosis. *Eur J Haematol.* nov 2006;77(5):387-94.
12. Rautert R, Schinköthe T, Franklin J, Weihrauch M, Boll B, Pogge E, et al. Elevated pretreatment interleukin-10 serum level is an International Prognostic Score (IPS)-independent risk factor for early treatment failure in advanced stage Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* nov 2008;49(11):2091-8.
13. Plattel WJ, van den Berg A, Visser L, van der Graaf A-M, Pruim J, Vos H, et al. Plasma thymus and activation-regulated chemokine as an early response marker in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* mars 2012;97(3):410-5.

14. De Vita VT, Hubbard SM, Longo DL. Treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1990;(10):19-28.
15. 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.* juill 1975;36(1):252-9.
16. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 19 nov 1992;327(21):1478-84.
17. Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 10 déc 2009;361(24):2390-1.
18. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pfreundschuh M, Lathan B, et al. BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 1998;9 Suppl 5:S67-71.
19. 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.* 12 juin 2003;348(24):2386-95.
20. 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.* 21 juill 2011;365(3):203-12.
21. Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 3 mars 2011;117(9):2596-603.
22. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MWJ, Zijlstra JM, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 sept 2009;27(26):4239-46.
23. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD, Hammond S, Neglia JP, Mertens AC, et al. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med.* 19 oct 2004;141(8):590-7.
24. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 5 oct 2005;97(19):1428-37.
25. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, Mackenzie R, Crump M, Chen Z, et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma.* août 2008;49(8):1486-93.
26. Galper SL, Yu JB, Mauch PM, Strasser JF, Silver B, Lacasce A, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood.* 13 janv 2011;117(2):412-8.
27. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MHA, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 1 mars 2007;109(5):1878-86.
28. Inskip PD, Robison LL, Stovall M, Smith SA, Hammond S, Mertens AC, et al.

- Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2009;27(24):3901-7.
29. 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 J Am Med Assoc*. 23 juill 2003;290(4):465-75.
  30. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, Potok MH, Winter DL, Marsden HB, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*. 6 mars 1996;88(5):270-8.
  31. 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*. 1 déc 2009;75(5):1578-86.
  32. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokmans 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 sept 2003;21(18):3431-9.
  33. Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert MLM, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 12 juin 2003;348(24):2396-406.
  34. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2011;29(32):4234-42.
  35. Feuer EJ, Kessler LG, Baker SG, Triolo HE, Green DT. The impact of breakthrough clinical trials on survival in population based tumor registries. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(2):141-53.
  36. Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH, Mauch P. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer*. 1 mars 1992;69(5):1241-7.
  37. Cosset JM, Henry-Amar M, Pellae-Cosset B, Carde P, Girinski T, Tubiana M, et al. Pericarditis and myocardial infarctions after Hodgkin's disease therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. juill 1991;21(2):447-9.
  38. Kulkarni SS, Sastry PS, Saikia TK, Parikh PM, Gopal R, Advani SH. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol*. août 1997;20(4):354-7.
  39. Henry-Amar M, Dietrich PY. Acute leukemia after the treatment of Hodgkin's disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. avr 1993;7(2):369-87.
  40. Tucker MA. Solid second cancers following Hodgkin's disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. avr 1993;7(2):389-400.
  41. Swerdlow AJ, Douglas AJ, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, MacLennan KA. Risk of second primary cancer after Hodgkin's disease in patients in the British National Lymphoma Investigation: relationships to host factors, histology and stage of Hodgkin's disease, and splenectomy. *Br J Cancer*. nov 1993;68(5):1006-11.
  42. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, et al. 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*. 1 déc 2004;104(12):3483-9.
43. Barbaro PM, Johnston K, Dalla-Pozza L, Cohn RJ, Wang YA, Marshall GM, et al. Reduced incidence of second solid tumors in survivors of childhood Hodgkin's lymphoma treated without radiation therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. déc 2011;22(12):2569-74.
  44. Campbell BA, Hornby C, Cunninghame J, Burns M, MacManus M, Ryan G, et al. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin lymphoma: a dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. mai 2012;23(5):1259-66.
  45. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 12 août 2010;363(7):640-52.
  46. Cerci JJ, Pracchia LF, Junior JS, da Cruz Gouveia Linardi 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. *Clin Sao Paulo Braz*. juin 2009;64(6):491-8.
  47. 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. *J Pediatr Hematol Oncol*. août 2006;28(8):501-12.
  48. Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, Drahekoupilova 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 sept 2006;33(9):1025-31.
  49. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 1 janv 2006;91(4):482-9.
  50. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 15 nov 2007;110(10):3507-16.
  51. Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz 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*. 9 oct 2011;29(26):3523-8.
  52. 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*. avr 2006;91(4):522-9.
  53. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2 oct 2007;25(5):579-86.
  54. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. oct 1999;10(10):1181-4.
  55. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body

positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*. 15 juill 1999;94(2):429-33.

56. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2007;25(24):3746-52.

57. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CCG, 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. *J Nucl Med*. 1 sept 2010;51(9):1337-43.

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

59. Gallamini A, Fiore F, Sorasio R, Meignan M. Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation. *Leuk Lymphoma*. nov 2009;50(11):1761-4.

60. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. International Validation Study for Interim PET in ABVD-Treated, Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Interpretation Criteria and Concordance Rate Among Reviewers. *J Nucl Med*. 1 mai 2013;54(5):683-90.

61. Le Roux P-Y, Gastinne T, Le Gouill S, Nowak E, Bodet-Milin C, Querellou S, et al. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2011;38(6):1064-71.

62. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2 déc 2010;116(23):4934-7.

63. Jabbour E, Hosing C, Ayers G, Nunez R, Anderlini P, Pro B, et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 15 juin 2007;109(12):2481-9.

64. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, Homb A, Dehdashti F, Abboud CN, et al. 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 J Am Soc Blood Marrow Transplant*. nov 2011;17(11):1646-52.

65. Sucak GT, Özkurt ZN, Suyani E, Yaşar DG, Akdemir ÖÜ, Aki Z, et al. Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. *Ann Hematol*. nov 2011;90(11):1329-36.

66. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, et al.



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*. 16 févr 2012;119(7):1665-70.

67. Koshy M, Rich SE, Mahmood U, Kwok Y. Declining use of radiotherapy in stage I and II Hodgkin's disease and its effect on survival and secondary malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2012;82(2):619-25.

68. Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Di Raimondo F, et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol*. 2011;152(5):551-60.

69. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1999;17(4):1244.

70. 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*. avr 2006;91(4):475-81.

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

72. Kostakoglu L, Gallamini A. Interim 18F-FDG PET in Hodgkin Lymphoma: Would PET-Adapted Clinical Trials Lead to a Paradigm Shift? *J Nucl Med*. 1 juill 2013;54(7):1082-93.

73. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, Haim N, Ben-Shachar M, Avivi I, et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood*. 1 févr 2007;109(3):905-9.

74. 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. *Ann Oncol*. 1 janv 2010;21(1):126-32.

75. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2009;27(5):805-11.

76. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-D, 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2009;27(27):4548-54.

77. Rossi C, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Humbert O, Legouge C, et al. Interim 18F-FDG PET SUVmax Reduction Is Superior to Visual Analysis in Predicting Outcome Early in Hodgkin Lymphoma Patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 24 févr 2014;

## Résumé :

**Objectif:** Evaluer l'impact de la TEP au 18FDG précoce dans la prise en charge des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin.

**Méthodes:** Entre janvier 2007 et Décembre 2011, 86 patients atteints d'un lymphome de Hodgkin traités initialement par ABVD, après la réalisation d'une TEP initiale, ont été inclus. Le nombre de cycle d' ABVD a été défini en fonction du score pronostique PPS. Une TEP précoce a été réalisée après 2 cures d'ABVD, en cas d'examen positif une intensification a été réalisée par VABEM pour le groupe favorable et intermédiaire et par DHAP suivi d'autogreffe pour le groupe défavorable.

**Résultats:** Après un suivi médian de 42mois (26-82mois) la survie sans progression et la survie globale à 2 ans de l'ensemble de la cohorte sont respectivement de 76,7% et de 93,9%; la SSP est de 83,2% en cas de TEP négative et 60% en cas de TEP positive ( $p= 0,0033$ ). Chez les 79 patients dont le traitement a été adapté en fonction de la TEP précoce, la SSP et la SG sont respectivement de 80,4% et 95%; la SSP est de 84,3% en cas de TEP négative contre 53,3% en cas de TEP positive ( $p=0,0057$ ).

**Conclusion:** La TEP précoce est l'examen le plus robuste pour prédire le devenir l'efficacité thérapeutique des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin traités par ABVD. Une intensification par VABEM semble avoir des résultats encourageants en cas de TEP précoce positive dans le groupe favorable et intermédiaire.

**Mots clés :** Lymphome de Hodgkin, TEP 18 FDG précoce, facteur pronostique, intensification thérapeutique

## **Abstract :**

**Objective :** To evaluate the impact of 18FDG interim PET in management of patients with Hodgkin lymphoma.

**Methods :** Between January 2007 and December 2011, 86 patients with Hodgkin lymphoma initially treated with ABVD, after an initial PET, were included. The number of ABVD cycle was defined according to the prognostic score PPS. Interim PET was performed after 2 cycles of ABVD. In a positive PET-2, an intensification has been carried out by VABEM for favorable and intermediate group and by DHAP then autologous stem cell transplantation for unfavorable group.

**Results :** After a median follow of 42 months (26- 82 months) progression free survival (PFS) and overall survival (OS) at 2 years for entire cohort are respectively 76,7% and 93,9% ; the PFS is 83,2% for PET-2 negative and 60% for ET-2 positive ( $p= 0,0033$ ). Among the 79 patients whose treatment was adjusted according to the interim PET, PFS and OS are respectively 80,4 and 95% ; PFS is 84,3% for PET-2 negative against 53,3% for PET-2 positive ( $p= 0,0057$ ).

**Conclusion :** Interim PET is the most robust test to predict the fate of therapeutic efficacy in patients with Hodgkin lymphoma treated with ABVD. Intensified by VABEM seems to have encouraging results in case of interim positive PET in the favorable and intermediary group.

Key words : Hodgkin lymphoma, 18 FDG PET interim, prognostic value, intensification



## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

