

# À PROPOS DE L'AUTEUR



## Michael Crump, M.D., FRCPC

Le Dr Michael Crump est un hématalogue au Département d'oncologie médicale et d'hématologie au Princess Margaret Cancer Centre, et professeur de médecine à l'Université de Toronto. Il était le coprésident pour plusieurs années du Groupe de l'hématologie pour le Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG) et le coprésident du Groupe de travail sur le lymphome. Ses intérêts de recherche portent sur le développement de nouvelles thérapies pour les lymphomes, notamment les anticorps bispécifiques et les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR), ainsi que sur la place de la greffe de cellules souches autologue.

### Affiliations de l'auteur :

Département de médecine, Université de Toronto

Département d'hématologie et d'oncologie médicale, Princess Margaret Cancer Centre

## LE RÔLE DE LA TEP-FDG ET DE LA THÉRAPIE ADAPTÉE À LA TEP DANS LE TRAITEMENT PRIMAIRE DU LYMPHOME HODGKINIEN : UN GUIDE POUR LES CLINICIENS

### Introduction

L'évolution du paradigme de traitement du lymphome hodgkinien classique (LHc) demeure axée sur le maintien de taux élevés de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG), tout en cherchant à réduire les toxicités à court et à long terme de la chimiothérapie et de la radiothérapie. L'imagerie fonctionnelle à l'aide de la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG) couplée à la tomодensitométrie (TDM) est reconnue comme la norme pour la stadification et l'évaluation de la réponse du lymphome de Hodgkin (LH)<sup>1,2</sup>. De récents essais contrôlés et randomisés évaluant la thérapie guidée par la TEP-FDG pour les patients atteints d'un lymphome hodgkinien de stade limité ou avancé fournissent aux cliniciens et aux patients des données importantes sur lesquelles ils peuvent fonder des approches thérapeutiques personnalisées<sup>3-9</sup>. La TEP-FDG après deux cycles de traitement (TEP intermédiaire ou TEP2) est le facteur le plus déterminant pour la suite du traitement et les résultats ultérieurs. Elle constitue désormais la pierre angulaire d'un traitement adapté selon le risque pour tous les patients recevant un traitement initial à visée curative pour un lymphome hodgkinien. Pour les patients atteints de LHc de stade limité, l'évaluation postchimiothérapie (après deux ou quatre cycles de traitement selon le schéma utilisé) est

également un facteur déterminant de la nécessité d'ajouter ou non une irradiation du site impliqué ou des ganglions dans le cadre d'une thérapie à modalités combinées (TMC). Cette revue résumera le rôle important de la TEP-FDG intermédiaire et à la fin de la chimiothérapie pour guider le traitement initial individualisé des patients afin d'obtenir des résultats thérapeutiques optimaux.

La tomодensitométrie TEP-FDG a un rôle établi dans la stadification des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin avant le traitement. Elle est plus précise que l'imagerie transversale par tomодensitométrie de contraste<sup>1</sup> et a une valeur prédictive élevée pour la présence positive ou négative d'une atteinte de la moelle osseuse. Cela rend la biopsie de la moelle osseuse inutile dans le cadre de la stadification initiale<sup>10,11</sup>, sauf en cas de cytopénie inexplicée sans captation spécifique à la TEP.

Le volume métabolique tumoral total (VMTT) initial fournit une mesure précise de la charge tumorale globale. Sa valeur pronostique a été démontrée dans les stades précoces du LHc; les patients ayant un VMTT plus élevé avaient une moins bonne SSP<sup>12,13</sup>. La TEP initiale facilite aussi grandement l'interprétation des évaluations intermédiaire et de fin de traitement qui sont utilisées pour la prise de décision clinique, comme cela est décrit

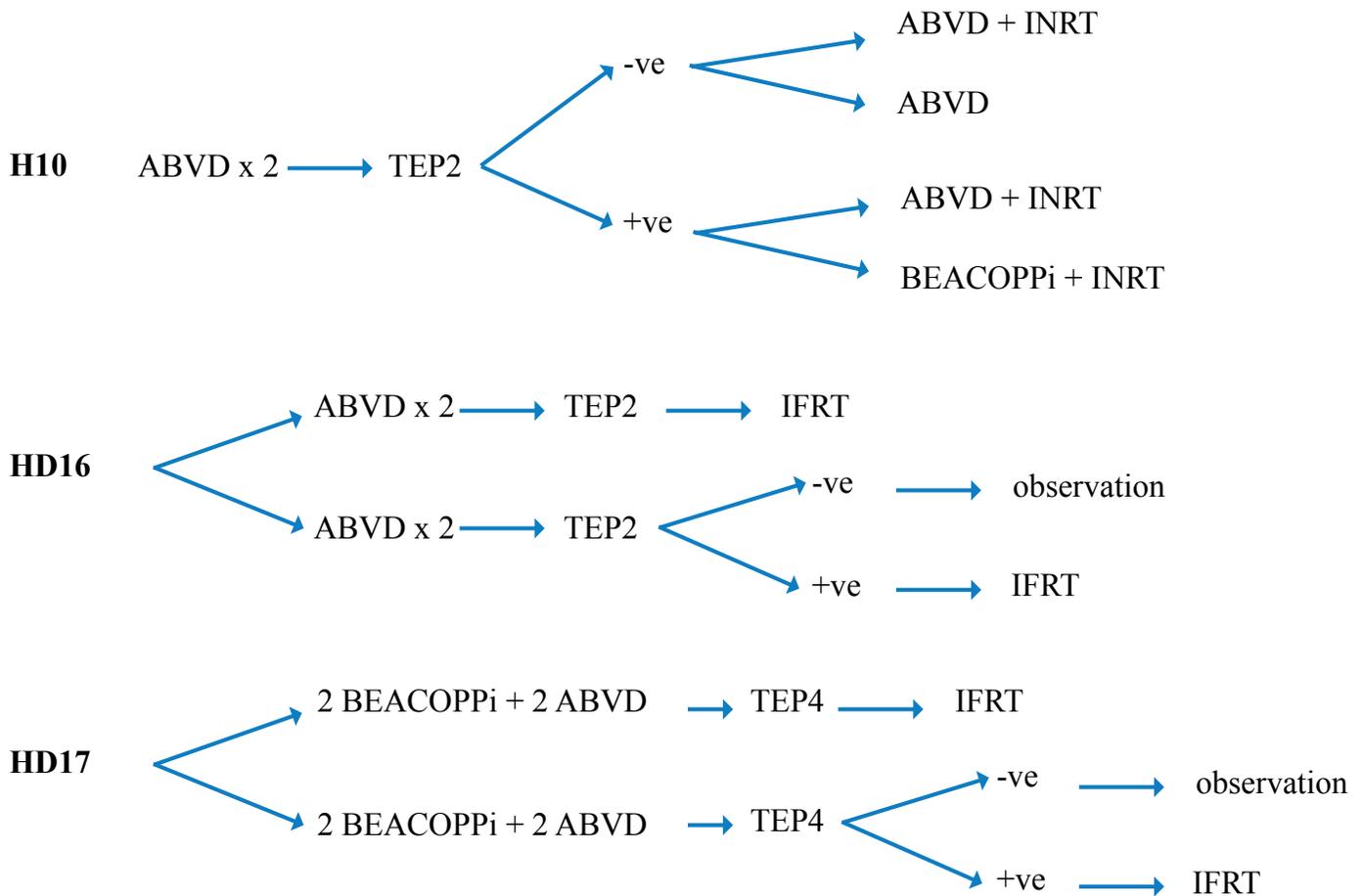
ci-dessous. La TEP devrait être la norme pour tous les patients atteints de LHc.

Des outils cliniques tels que l'*International Prognostic Score* (IPS) et les valeurs sériques initiales de TARC/CCL17 (*thymus and activation-regulated chemokine/CC chemokine ligand 17*) fournissent des informations sur le pronostic avec les schémas de chimiothérapie actuellement disponibles pour le traitement du LHc<sup>14,15</sup>. Les efforts visant à améliorer notre capacité à identifier les patients qui, au moment du diagnostic, présentent un risque élevé d'échec thérapeutique - avec le profil d'expression génétique d'échantillons de tumeurs par exemple - n'ont pas encore permis de définir de manière fiable un groupe de patients qui bénéficieraient d'une intensification du traitement par rapport à ceux auxquels on peut prescrire un traitement standard ou d'intensité réduite<sup>16,17</sup>. L'évaluation de l'ADN tumoral circulant associée à la TEP-FDG semble prometteuse dans le cadre de l'évaluation précoce de la réponse, mais elle dépasse le cadre de la présente revue.

## TEP intermédiaire et en fin de traitement dans le LHc de stade précoce

### Précoce favorable

Les premières observations de mauvais pronostic associé à une TEP positive persistante après deux cycles d'ABVD et la volonté de réduire la nécessité de la radiothérapie (RT) locale chez les patients atteints d'un LH de stade limité ont donné lieu à trois essais cliniques prospectifs contrôlés et randomisés (ECR) historiques fondés sur une évaluation par la TEP intermédiaire. Dans ces trois études (**Figure 1**) - l'étude UK-NCRI RAPID<sup>3</sup>, l'étude EORTC/LYSA/FIL H10<sup>5</sup> et l'étude GHSG HD16<sup>8</sup> - les patients avec une TEP2 négative chez qui la radiothérapie de fin de traitement avait été omise, présentaient une SSP inférieure à celle des patients traités par radiothérapie du champ atteint (*involved-field*, IFRT) ou par radiothérapie du siège atteint (*involved-node*, INRT). Les analyses des populations telles que spécifiées au protocole (*per protocole*) de l'omission de



**Figure 1.** Études récentes sur la thérapie adaptée à la TEP-FDG dans le LH de stade précoce : L'étude H10 présente l'analyse per-protocole des patients atteints d'un LH de stade précoce favorable ou défavorable et dont la TEP2 est négative après deux cycles d'ABVD; ainsi que l'analyse combinée des patients des deux sous-groupes avec une TEP2 positive; les études HD16 et HD17 comparent les résultats de l'omission de l'IFRT adaptée à la TEP pour les patients dont la TEP est négative à la fin du traitement après deux cycles (patients de stade précoce favorable) ou quatre cycles (patients de stade précoce défavorable) de chimiothérapie par rapport à la thérapie à modalités combinées standard; les analyses per-protocole comparent les résultats pour les patients dont la TEP est négative avec ou sans radiothérapie ; avec l'aimable autorisation de Michael Crump, M.D. FRCPC.

**IFRT** : radiothérapie du champ atteint (*involved field radiation*); **INRT** : radiothérapie du siège atteint (*involved nodal radiation*).

la radiothérapie a montré une réduction de la SSP comprise entre 7 % et 12 %, bien qu'aucune différence en termes de SG n'ait été signalée dans ces 3 études. La réduction la plus importante de la SSP a été observée chez les patients atteints de LH de stade limité et favorable recrutés dans l'étude H10, où la SSP à cinq ans était de 87,1 % sans RT de type INRT contre 99 % pour les patients recevant une radiothérapie<sup>5</sup>. Ces données permettent de prendre des décisions thérapeutiques individualisées en adaptant la durée de la chimiothérapie, en incluant ou en omettant la radiothérapie, en fonction des circonstances individuelles. Par exemple, il convient d'éviter la radiothérapie à champ étendu (EFRT) ou de type IFRT pour les présentations impliquant l'aisselle, la fosse infraclaviculaire et le médiastin chez les jeunes femmes atteintes d'un LHc afin de réduire un excès risque de cancer du sein dans cette population, ou si la dose cardiaque potentielle serait élevée. Inversement, lorsque le risque de cancer du sein secondaire est faible (femmes âgées de plus de 35 à 40 ans<sup>18</sup>) et dans d'autres circonstances où les risques cardiovasculaires ou de cancers secondaires sont plus faibles, et où le risque d'échec du traitement est plus élevé (femmes ou hommes âgés de plus de 50 ans), la radiothérapie doit être incluse afin d'assurer une SSP optimale.

Pour les 15 à 20 % de patients atteints de LHc de stade I-II traités par ABVD et dont la TEP intermédiaire est positive, le traitement est complété avec deux cycles de BEACOPP intensifié (BEACOPPi) suivis d'une RT de type INRT. Cette approche est considérée comme un standard sur la base des avantages significatifs de SSP et avantages possibles de SG démontrés dans l'étude EORTC H10<sup>5</sup>. À ce jour, il s'agit du seul sous-groupe de patients pour lequel l'intensification du traitement a démontré une amélioration des résultats dans le cadre d'un essai randomisé. De plus, cela a établi qu'il s'agissait d'une considération importante pour tous les patients ayant une TEP2 positive qui ne recevait pas déjà un traitement d'induction intensif tel que le BEACOPPi.

### **Précoce défavorable (stade précoce intermédiaire)**

Avant l'utilisation systématique de la thérapie guidée par la TEP, les approches standards pour les patients atteints de LH de stades I-II avec facteurs de risque (**Tableau 1**), basées sur des ECR, comprenaient quatre cycles d'ABVD et une RT de type IFRT de 30 grays (Gy), ou deux cycles de BEACOPPi suivis de deux cycles d'ABVD (2+2) et d'une RT IFRT<sup>19,20</sup>. Cette dernière stratégie a montré un avantage de SSP d'environ 7 % dans l'essai GHSG HD14, par rapport à quatre cycles d'ABVD, sans différence de SG démontrée. Afin de déterminer si la RT IFRT pouvait être omise en toute sécurité, le *German Hodgkin Study Group* (GHSG) a mené l'essai HD17, en répartissant aléatoirement les patients entre une approche standard (2+2 suivis d'une radiothérapie) ou une approche adaptée à la TEP, dans laquelle les patients avec une TEP négative à la fin de la chimiothérapie (TEP4) étaient observés sans radiothérapie, et ceux ayant une TEP positive (score de Deauville de 4) recevaient une RT IFRT (**Figure 1**). La SSP à cinq ans était de 97 % dans le groupe de traitement standard à modalités combinées

(TMC) et de 95 % dans le groupe de traitement guidé par la TEP, ce qui correspondait au critère de non-infériorité de l'étude<sup>6</sup>. Les SSP chez les patients dont la TEP de fin de traitement (TEP4) était négative étaient de 97,7 % et de 95,9 %, respectivement. Pour les patients dont la TEP4 était positive (score de Deauville de 4), la SSP à cinq ans n'était que de 81,6 % avec l'inclusion de la RT IFRT. Les résultats globaux du traitement ont cependant été excellents avec le TMC standard ou les approches guidées par la TEP, avec une SG à 5 ans de 98,8 % pour l'analyse de l'ensemble des patients conforme au protocole et de 98,6 % dans la population en intention de traiter (ITT).

Comme rapporté dans l'étude HD17, des réductions de la dose de chimiothérapie en raison de toxicités aiguës ont eu lieu chez 17 % des patients pendant les cycles de BEACOPPi et chez 22 % des patients pendant les cycles d'ABVD<sup>6</sup>. Il est important de noter que seulement 1 % des patients dans les deux bras ont développé un second cancer. Le suivi pour cette donnée importante est cependant encore trop court pour permettre d'enregistrer tous les événements potentiels.

Lorsqu'une chimiothérapie d'induction plus intensive est nécessaire, les patients dont la TEP est négative après deux cycles de BEACOPPi + 2 ABVD peuvent être dispensés de radiothérapie sans que le contrôle de la tumeur n'en soit affecté. Inversement, si l'on suit l'approche de l'étude EORTC H10 en commençant par deux cycles d'ABVD, on s'attend à ce qu'environ 20 % des patients aient une TEP positive à mi-parcours et nécessitent une escalade thérapeutique et l'inclusion d'une radiothérapie. Pour les patients dont la TEP2 est négative après l'ABVD, la décision de poursuivre avec quatre cycles d'AVD (en omettant la bléomycine comme cela a été fait dans

Favorable selon l'EORTC*	Favorable selon le GHSG*
Aucune adénopathie médiastinale importante (RMT < 0,35)	Aucune adénopathie médiastinale importante (RMT < 0,33)
VSE < 50 (ou < 30 avec symptômes B)	VSE < 50 (ou < 30 avec symptômes B)
Âge < 50	Aucune maladie extraganglionnaire
1 à 3 groupes ganglionnaires atteints	1 à 2 groupes ganglionnaires atteints

**Tableau 1.** Facteurs pronostiques pour le lymphome hodgkinien de stades I et II ; avec l'aimable autorisation de Michael Crump, M.D., FRCPC.

\* La présence d'un seul de ces facteurs indique que la présentation est de stade précoce défavorable en ce qui concerne la planification du traitement.

**EORTC** : European Organization for the Research and Treatment of Cancer ; **GHSG** : German Hodgkin Study Group ;

**RMT** : ratio masse/diamètre thoracique (à T5-6) ; **VSE** : vitesse de sédimentation érythrocytaire.

l'essai U.K. RATHL<sup>4</sup>), une option qui présente un risque plus élevé d'échec du traitement avec l'omission de la radiothérapie<sup>22</sup>, ou deux cycles supplémentaires de chimiothérapie suivis d'une RT INRT, dépendra des caractéristiques individuelles du patient et du compromis entre le contrôle local et le risque potentiel de toxicité cardiaque tardive et de second cancer.

### **La TEP intermédiaire et en fin de traitement dans le LHc de stade avancé**

Il existe actuellement deux approches thérapeutiques dans la prise en charge du LHc de stade III/IV, fondées sur la modification du traitement en fonction des résultats de la TEP intermédiaire, et qui ont été examinées dans le cadre d'essais prospectifs. Pour les patients qui débutent un traitement par ABVD, l'essai britannique U.K. Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma (RATHL) a fourni des directives sur le traitement après deux cycles d'ABVD<sup>4</sup>. Les patients ayant une TEP2 négative (score de Deauville de 1 à 3) ont été répartis aléatoirement entre quatre cycles supplémentaires d'ABVD ou d'AVD (avec omission de la bléomycine), tandis que ceux ayant une TEP2 positive ont été assignés à six cycles de BEACOPP-14 ou à quatre cycles BEACOPPi. Une radiothérapie de consolidation n'était pas recommandée pour les patients dont la TEP2 était négative, mais elle était autorisée à la discrétion du médecin traitant. Elle a d'ailleurs été administrée à 35/937 patients dont la TEP2 était négative et à 43/182 patients dont la TEP2 était positive. Cent cinquante-quatre des 1 088 patients inscrits (14 %) ont fait l'objet d'une escalade thérapeutique. Après un suivi médian de 69 mois, la SSP à cinq ans pour l'ensemble de la cohorte était de 81,4 % et la SG était de 95,2 %<sup>4</sup>.

Une deuxième approche consiste à débiter par un BEACOPPi, puis, le traitement est soit désintensifié chez les patients dont la TEP2 est négative (Deauville 1 à 3), soit maintenu chez ceux dont la TEP2 est positive (Deauville 4). L'étude GSHG HD18 a randomisé les patients avec une maladie de stades IIB à IV et une TEP2 négative afin de recevoir quatre cycles supplémentaires BEACOPPi (6 cycles au total, bras standard) ou deux cycles supplémentaires (4 cycles au total, bras de désescalade)<sup>7</sup>. Les patients dont la TEP2 était positive (la captation excède celle du compartiment vasculaire médiastinal) ont été randomisés afin de recevoir quatre cycles supplémentaires BEACOPPi avec ou sans l'anticorps anti-CD20 rituximab. Les principaux objectifs de l'étude étaient d'évaluer la supériorité du bras intensifié avec une amélioration de la SSP à 5 ans d'au moins 15 % et la non-infériorité du bras de désescalade avec une marge de 6 %.

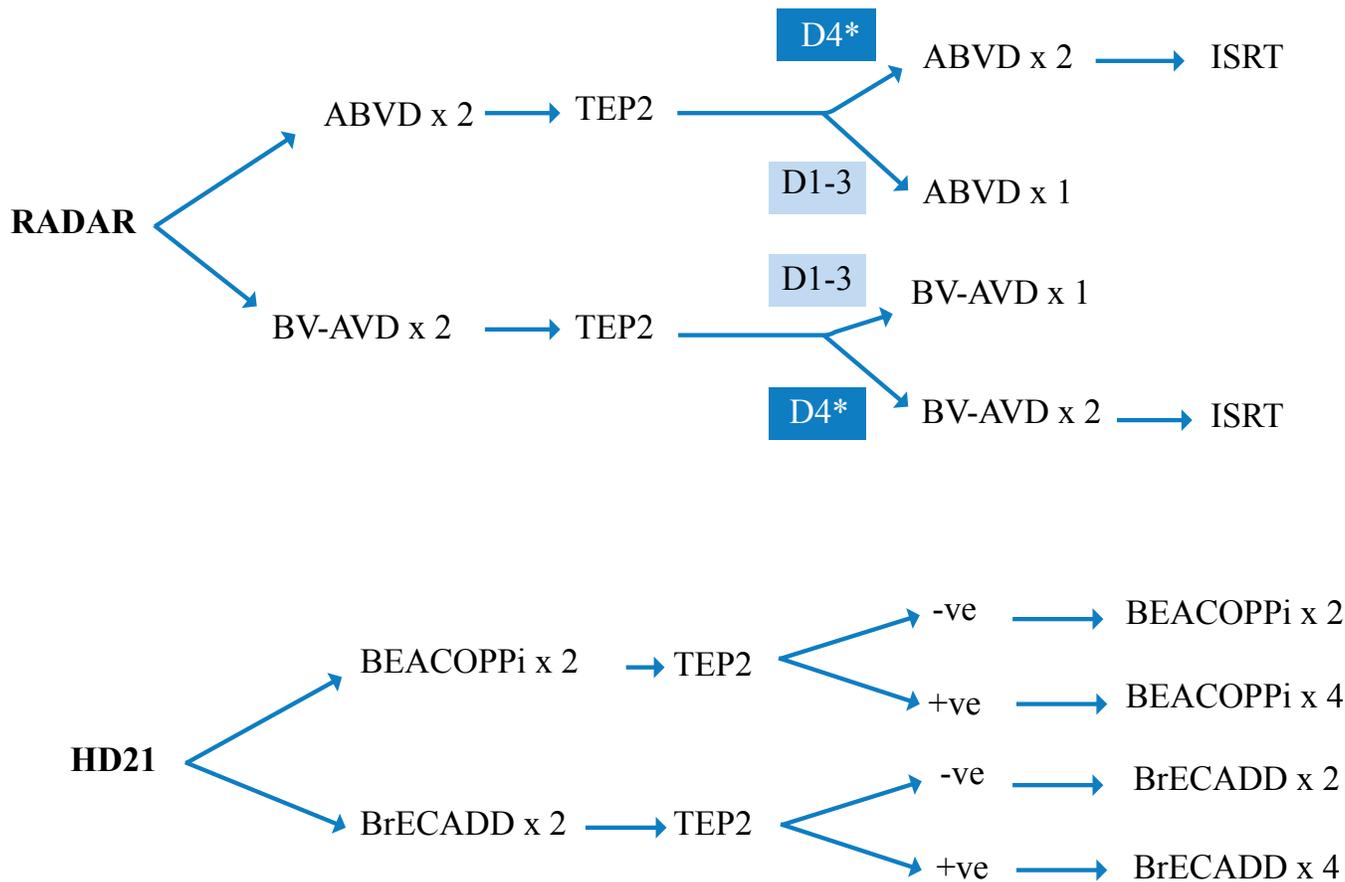
Après un suivi médian de 66 mois, l'étude HD18 a atteint son critère principal d'évaluation dans la cohorte TEP2 négative, avec une SSP à 5 ans de 92 % contre 91 % et une SG de 98 % contre 95 % pour les patients recevant respectivement quatre comparativement à six cycles de chimiothérapie. L'ajout de rituximab n'a pas amélioré la SSP chez les patients dont la TEP2 était positive.<sup>7</sup>

Le deuxième essai de désintensification thérapeutique pour les patients ayant répondu à la TEP2, le *Lymphoma Study Association (LYSA) AHL 2011*, a comparé les résultats dans les LHc de stades III/IV traités avec six cycles standard de BEACOPPi, à une stratégie guidée par la TEP, où les patients avec une TEP2 négative ont reçu quatre cycles d'ABVD, tandis que les patients avec une TEP2 positive ont continué à suivre quatre cycles supplémentaires BEACOPPi. Après un suivi médian de 50,4 mois, la SSP à cinq ans était de 86 % tant dans le groupe standard que dans le groupe adapté à la TEP2; la SG était également similaire dans les deux groupes, soit de 95,5 %. La radiothérapie ne faisait pas partie du protocole de traitement dans cet essai pour les patients dont la TEP à la fin du traitement était positive, mais il serait approprié de l'appliquer aux sites résiduels localisés de captation du FDG, comme cela a été fait dans l'étude HD18.

### **Études incorporant de nouveaux agents dans le traitement de première ligne du LH classique - une opportunité pour la thérapie guidée par la TEP?**

Les ECR intégrant le brentuximab védotine et le nivolumab sont sur le point de fournir de nouvelles approches thérapeutiques pour améliorer les résultats dans le LHc. L'essai ECHELON1, comparant le brentuximab védotine (BV) ajouté à l'AVD versus l'ABVD pendant six cycles dans le LHc de stades III/IV, a démontré une amélioration de la SSP à six ans (82,3 % vs 74,5 %) et de la SG (93,9 % vs 89,4 %)<sup>23</sup>. La SSP à 6 ans pour les patients avec une TEP2 négative était supérieure pour le groupe BV-AVD comparativement au groupe ABVD (85,0 % vs 78,1 %, RRI 0,66 [0,50 à 0,87]). Pour les patients dont la TEP2 était positive, la SSP n'était toutefois que de 61 % dans le groupe BV-AVD et de 46 % dans le groupe ABVD. Ceci suggère que les patients recevant le BV-AVD devraient subir une TEP précoce et envisager une intensification thérapeutique si la TEP est positive - en passant par exemple au BEACOPPi comme cela a été fait dans l'essai RATHL - plutôt que de poursuivre le même traitement, dans le but d'assurer des résultats optimaux.

Les résultats d'une analyse intermédiaire planifiée de l'essai du *North American Intergroup S1826/CCTG HDC.1* complété récemment chez des patients atteints de LHc de stades III/IV et qui comparait six cycles de nivolumab + AVD (n = 489) à six cycles de BV-AVD (n = 487). Les résultats ont été récemment présentés lors de l'*International Conference on Malignant Lymphoma (ICML17)*<sup>24</sup>. Les taux de réponse métabolique complète par TEP-FDG à la fin du traitement étaient de 85,1 % pour le nivo-AVD et de 71,7 % pour le BV-AVD. Après un suivi médian de 12 mois, la SSP à un an était de 94 % dans le groupe nivo-AVD contre 86 % dans le groupe BV-AVD (RRI 0,48, *p* unilatéral = 0,0005). Aucune donnée n'a été rapportée sur les résultats obtenus à la TEP intermédiaire après deux cycles, ce qui aurait permis de déterminer la valeur pronostique d'un traitement incorporant un anticorps anti-PD1 ou la nécessité de modifier le traitement.



**Figure 2.** Essais sur la thérapie adaptée à la TEP incorporant le brentuximab védotine (BV) dans le traitement du LHC de stades I-II (RADAR ; ouvert à l’inscription en 2022) et du LHC de stades IIE-IV (GSHG HD21)<sup>9</sup>.

\* Les patients avec un score de Deauville : (D) de 5 ont reçu une thérapie alternative.

**BEACOPP**: bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, intensifié;

**BrECADD**: brentuximab védotine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, dacarbazine, dexaméthasone; **ISRT** : radiothérapie du site atteint (involved site radiation).

L’essai HD21 du GSHG incorporant le BV dans le traitement de première ligne du LHC avancé a également été présenté à l’ICML17<sup>9</sup>. Cet essai évaluait un nouveau régime composé de brentuximab védotine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, dacarbazine et dexaméthasone (BrECADD)<sup>24</sup> par rapport au BEACOPP chez près de 1 500 patients atteints d’un LHC de stades IIB à IV. L’essai HD21 a utilisé une approche guidée par la TEP2, avec une réduction du nombre de cycles de traitement de six à quatre chez les patients avec une RMC après le cycle deux, ce qui a été réalisé chez 57 % des patients dans les deux bras. L’essai a atteint ses deux critères d’évaluation principaux, démontrant la supériorité du BrECADD sur le BEACOPP en termes de morbidité liée au traitement (toute toxicité organique de grade 3 ou 4 selon le CTCAE ou toxicité hématologique de grade 4 [anémie, thrombocytopenie, infection]), et une non-infériorité de la SSP à trois ans (94,7 % contre 92,3 %)<sup>9</sup>.

Cette dernière approche adaptée selon la TEP a donné lieu à un traitement qui répond aux objectifs d’une thérapie à la fois moins toxique et plus efficace pour les patients atteints d’un LHC avancé, et le BrECADD est devenu le nouveau standard pour le LHC de stade avancé pour le GSHG. Des stratégies adaptées à la TEP qui intègrent de nouveaux agents dans le traitement du LHC<sup>25</sup> de stade précoce sont actuellement examinées dans l’étude internationale RADAR récemment lancée (CCTG HD.12; **Figure 2**), qui compare le BV-AVD à l’ABVD, et dans l’essai à venir du *North American Lymphoma Intergroup*, qui ajoute le nivolumab au BV dans le traitement initial des patients atteints d’une maladie de stade I-II.

Évaluation initiale de l'étendue de la maladie	L'évaluation intermédiaire de la réponse après deux cycles de chimiothérapie (TEP2)	Évaluation de la réponse à la fin du traitement
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il existe une classification à la hausse du stade (<i>upstaging</i>) chez 5 à 15 % des patients qui présentent des signes cliniques et des évidences par TDM d'un LH de stade limité.</li> <li>• L'évaluation de la présence ou de l'absence d'une atteinte de la moelle osseuse : la biopsie de la moelle osseuse n'est plus nécessaire pour la stadification de routine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LHc de stade limité (I, II) : après deux cycles d'ABVD, identification des patients pour lesquels une RT de type INRT pourrait être omise (score de Deauville de 1 à 3) et le traitement complété par 2 à 4 cycles supplémentaires ou des patients avec une réponse inadéquate pour lesquels le traitement devrait être intensifié (Deauville 4 et 5).</li> <li>• LHc de stade avancé (III, IV) : une réduction ou une désintensification du traitement pour réduire la toxicité, sans diminution de la SSP après une réponse précoce favorable au traitement (score de Deauville de 1 à 3) <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ Traitement initial avec deux cycles de BEACOPP intensifié : continuer avec deux cycles supplémentaires (vs quatre cycles) ou continuer avec quatre cycles A(B)VD</li> <li>◇ Traitement initial avec deux cycles ABVD : continuer le traitement avec quatre cycles d'AVD (omission de la bléomycine pour réduire une possible toxicité pulmonaire)</li> </ul> </li> <li>• Une intensification ou continuation du traitement suite à une réponse précoce défavorable (Deauville 4) <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ TEP2 positive après l'ABVD : intensifier la thérapie avec quatre cycles de BEACOPP<i>i</i></li> <li>◇ TEP2 positive après le BEACOPP<i>i</i> : continuer avec 4 cycles de BEACOPP<i>i</i></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LHc de stade précoce favorable : identification des patients présentant une réponse incomplète (Deauville 4) et pouvant bénéficier d'une escalade thérapeutique après deux cycles d'ABVD (vs un TMC standard), malgré des caractéristiques favorables au moment de la présentation.</li> <li>• LHc de stade précoce défavorable : identification des patients après deux cycles de BEACOPP<i>i</i> + deux cycles d'ABVD présentant une réponse métabolique complète et pour lesquels une RT de type INRT peut être omise sans réduction de la SSP.</li> <li>• LHc de stade avancé (y compris IIb avec facteurs de risque) : identification des patients présentant une maladie volumineuse (<i>bulky</i>) à la présentation et une réponse favorable après la fin de la chimiothérapie (Deauville 1–3) pour lesquels une radiothérapie de consolidation peut être omise sans réduction de la SSP.</li> <li>• LHc de stade avancé (y compris IIB avec facteurs de risque) avec moins qu'une RMC à la fin du traitement (RMP, Deauville 4) pour lequel une imagerie de suivi supplémentaire est nécessaire ou pour lequel une biopsie doit être effectuée avant un changement de traitement (Deauville 5).</li> </ul>

**Tableau 2.** Résumé du rôle de l'imagerie par la TEP-FDG dans le traitement primaire du lymphome hodgkinien classique ; avec l'aimable autorisation de Michael Crump, M.D., FRCPC.

**INRT** : radiothérapie du siège atteint (*involved nodal radiation*); **RMC** : réponse métabolique complète; **RMP** : réponse métabolique partielle; **RT** : radiothérapie; **TMC** : thérapie à modalités combinées.

## Conclusion

L'intégration de l'imagerie fonctionnelle pendant et à la fin du traitement a transformé l'administration de la chimiothérapie et de la radiothérapie pour le traitement du LH classique. Le traitement guidé par la TEP est le standard actuel qui permet aux cliniciens de fournir des soins individualisés aux patients avec une représentation plus claire de l'équilibre entre les toxicités et l'efficacité (résumé au **Tableau 2**). L'imagerie fonctionnelle par TEP-

FDG continuera d'éclairer la prochaine génération d'essais sur les nouvelles approches et les schémas thérapeutiques novateurs incorporant des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en première ligne de traitement ainsi qu'en contexte de deuxième ligne et de rechute.

## Auteur correspondant :

D<sup>r</sup> Michael Crump  
**Courriel :** michael.crump@uhn.ca

## Divulgations des liens financiers :

**Honoraires de consultation :** Kite-Gilead, Novartis et Epizyme/Epson  
**Subventions de recherche à son établissement :** Roche et Epizyme/Epson

## Références :

- Ricard F, Cheson B, Barrington S, et al. Application of the Lugano classification for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the PROLoG Consensus Initiative (Part 1-Clinical). *J Nucl Med.* 2023 Jan;64(1):102-108.
- Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, et al. PET-CT for staging and early response: results from the response-adapted therapy in advanced Hodgkin lymphoma study. *Blood.* 2016;127(12):1531-1538.
- Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1598-1607.
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT Scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2016 Jun 23;374(25):2419-2429.
- André M, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin Lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786-1794.
- Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):223-234.
- Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet.* 2017 Dec 23;390(10114):2790-2802.
- Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized Phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2835-2845.
- Borchmann, P., Moccia, A.A., Greil R et al. BRECAD is non-inferior to eBEACOPP in patients with advanced stage classical Hodgkin lymphoma: efficacy results of the GHSG phase III HD21 trial. *Hematol Oncol* 2023; 41:881-882.
- Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol.* 2014;25(5):921-927.
- Voltin CA, Goergen H, Baues C, et al. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Ann Oncol.* 2018;29(9):1926-1931.
- Cottreau AS, Versari A, Loft A, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood.* 2018 Mar 29;131(13):1456-1463.
- van Heek L, Suka C, Kaul H, et al. Predictive value of baseline metabolic tumor volume in early-stage favorable Hodgkin Lymphoma - data from the prospective, multicenter phase III HD16 trial. *BMC Cancer.* 2022 Jun 18;22(1):672.
- Diefenbach CS, Li H, Hong F, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* 2015;171(4):530-538.
- Sauer M, Plütschow A, Jachimowicz RD, et al. Baseline serum TARC levels predict therapy outcome in patients with Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2013 Feb;88(2):113-115.
- Scott DW, Chan FC, Hong F, et al. Gene expression-based model using formalin-fixed paraffin-embedded biopsies predicts overall survival in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):692-700.
- Jachimowicz RD, Klapper W, Glehr G, et al. Gene expression-based outcome prediction in advanced stage classical Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP. *Leukemia.* 2021 Dec;35(12):3589-3593.
- Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, et al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 1;30(22):2745-2752.
- Eich HT, Diehl V, Görgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4199-4206.
- Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M, et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised, international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG HD14). *Lancet Haematol.* 2021 Apr;8(4):e278-e288.
- Fiaccadori V, Neven A, Fortpied C, et al. Relapse patterns in early-PET negative, limited-stage Hodgkin lymphoma (HL) after ABVD with or without radiotherapy-a joint analysis of EORTC/LYSA/FIL H10 and NCRI RAPID trials. *Br J Haematol.* 2023 Mar;200(6):731-739.
- Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al; ECHELON-1 Study Group. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Jul 28;387(4):310-320.
- Herrera AF, LeBlanc M, Castellino, SM, et al Nivolumab(N)-AVD improves progression-free survival compared to brentuximab vedotin(BV)-AVD in advanced stage (as) classic Hodgkin lymphoma (HL): results of SWOG S1826. *Hematol Oncol.* 2023 41:33-35.
- Eichenauer DA, Plütschow A, Kreissl S, et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1680-1687.
- Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, et al. Brentuximab vedotin plus AVD for first-line treatment of early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma (BREACH): a multicenter, open-label, randomized, phase II trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):327-335.