

ALCL 99

Protocole international pour le traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant

Promoteur : Institut Gustave Roussy

Avis favorable du CCPPRB de Bicêtre le 12/10/99 (n° 9949) et le 30/06/06 (version amendée)

Comité international de l'étude

Laurence Brugières et Marie-Cécile Le Deley (SFCE)

Alfred Reiter (BFM)

Denise Williams (UKCCSG)

Angelo Rosolen (AEIOP)

Janina Boguslawska (Pologne)

Olle Bjork et Ildiko Marky (Scandinavie)

Raphaël Delgado (Espagne)

Anne Uyttebroek (Belgique)

Inge Apple (Pays-Bas)

Comité français de l'étude

André Baruchel (Paris - St Louis),

Yves Bertrand (Lyon - Debrousse),

Marie-Cécile Le Deley (Villejuif - IGR),

Jean Michon (Paris - Curie),

Catherine Patte (Villejuif - IGR),

Christophe Bergeron (Lyon - Centre Léon Bérard),

Laurence Brugières (Villejuif - IGR),

Guy Leverger (Paris - Trousseau),

Hélène Pacquement (Paris - Curie),

Alain Robert (Toulouse - Purpan)

Version finale - Octobre 1999- Amendement Juin 2006

TABLE DES MATIERES

1. BASES DU PROTOCOLE	5
1.1 DESCRIPTION DES PROTOCOLES DES PRINCIPAUX GROUPES EUROPEENS	6
1.1.1 Protocoles BFM	6
1.1.2 Protocoles SFOP	6
1.1.3 Protocole anglais	7
1.1.4 Protocole italien	7
1.2 ANALYSE DES FACTEURS PRONOSTIQUES	8
1.3 PLACE DE LA VINBLASTINE	9
1.4 PROPHYLAXIE DE RECHUTES NEURO-MENINGEES	10
1.5 TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC ATTEINTE NEURO-MENINGEE	10
1.6 DECISIONS SUITE A L'ANALYSE INTERMEDIAIRE DE MAI 2006	10
2. Objectifs principaux de l'étude	12
3. Type d'étude	12
4. Groupes participants à l'étude	12
5. Critères d'inclusion	13
6 Bilan initial.....	13
6.1 DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	13
6.2 BILAN D'EXTENSION TUMORAL	14
6.3 BIOLOGIE	14
6.4 AUTRE.....	15
6.5 DEFINITION DE L'ATTEINTE D'ORGANE.....	15
6.5.1 Atteinte cutanée	15
6.5.2 Atteinte médiastinale	15
6.5.3 Atteinte hépatique	15
6.5.4 Atteinte splénique	15
6.5.5 Atteinte pulmonaire	15
6.5.6 Atteinte médullaire	15
6.5.7 Atteinte neuro-méningée	15
6.6 CLASSIFICATION EN GROUPES THERAPEUTIQUES.....	16
6.6.1 Lésions cutanées isolées.....	16
6.6.2 Groupe LR (low risk, bas risque)	16
6.6.3 Groupe SR (risque standard).....	16
6.6.4 Groupe HR (haut risque)	16
6.6.5 Groupe NM : formes avec atteinte neuro-méningée	16
7. Traitement.....	17
7.1 SCHEMA DU PROTOCOLE	17
7.1.1 Lésions cutanées isolées.....	17
7.1.2 Groupe LR (groupe de bas risque : stade 1 réséqué)	17
7.1.3 Groupe SR (groupe de risque standard)	17
7.1.4 Groupe HR (groupe de haut risque)	17
7.1.5 Groupe NM (atteinte neuro-méningée).....	17
7.2 DETAILS DES CURES DE CHIMIOETHERAPIE	19
7.2.1 Pré-phase cure (cure P)	19
7.2.2 Cure AM (AM1, AM2, AM3)	20
7.2.7 Cure BM (BM1, BM2, BM3)	21
8. Modifications de doses en cas de toxicité ou d'âge < 1 an.....	22
8.1 REACTIONS ANAPHYLACTIQUES	22
8.2 NEPHROTOXICITE.....	22
8.3 CARDIOTOXICITE	22
8.4 TOXICITE HEPATIQUE	22
8.5 TOXICITE NEUROLOGIQUE	22
8.6 ENFANTS DE MOINS DE 1 AN OU DE MOINS DE 10 KG	22
9. Evaluation.....	23
9.1 PENDANT LE TRAITEMENT	23
9.1.1 Planning de l'évaluation tumorale.....	23
9.1.2 Etude de la maladie minimale	23
9.1.3 Masse résiduelle	23
9.1.4 Echographie cardiaque	24

9.2	SURVEILLANCE APRES LA FIN DU TRAITEMENT	24
9.2.1	Evaluation de la maladie.....	24
9.2.2	Surveillance des effets secondaires tardifs	24
10.	Enregistrement.....	24
ANNEXE 1 :	Systèmes de classification	25
1.1	CLASSIFICATION DE ST-JUDE.....	25
1.2	CLASSIFICATION D'ANN ARBOR	25
ANNEXE 2 :	Recommandations pour les prélèvements histologiques	26
2.1	MATERIEL HISTOLOGIQUE NECESSAIRE.....	26
2.2	CRITERES DE DIAGNOSTIC.....	26
2.2.1	Morphologie	26
2.2.2	Immunophénotypage.....	27
2.3	MATERIEL A SOUMETTRE POUR LA REVUE CENTRALISEE DES LAMES	27
2.4	PARTICULARITES CONCERNANT L'EXAMEN DES BIOPSIES MEDULLAIRES.....	28
2.5	BANQUES DE TISSUS ET ETUDE BIOLOGIQUE	28
ANNEXE 3 :	Recherche du transcrit de fusion et étude de la maladie résiduelle	29
3.1	MODALITES DE PRELEVEMENTS	29
3.1.1	Recherche du transcrit de fusion sur la tumeur.....	29
3.1.2	Recherche de la maladie résiduelle	29
3.2	ENVOI DES PRELEVEMENTS.....	29
3.3.	COLLABORATION AVEC L'EQUIPE DE KAREN PULFORD EN ANGLETERRE.....	30
ANNEXE 4 :	Méthode d'administration du Méthotrexate à haute dose	31
4.1	CRITERES BIOLOGIQUES POUR DEBUTER LA CURE.....	31
4.2	ELIMINER TOUS LES MEDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'INTERAGIR AVEC LE METHOTREXATE,	31
4.3	HYPERHYDRATATION	31
4.4	L'ALCALINISATION	31
4.5	SURVEILLANCE	32
4.5	ACIDE FOLINIQUE	32
ANNEXE 5 :	Recommandations pour le traitement symptomatique.....	33
5.1	VOIES D'ABORD VEINEUX.....	33
5.2	BACTRIM	33
5.3	FIEVRE ET NEUTROPENIE.....	33
5.4	SUPPORT TRANSFUSIONNEL	33
5.5	MUCITES	33
ANNEXE 6 :	Echelle de toxicité.....	34
ANNEXE 7 :	Notices d'information et consentements de participation	35
	Notice d'information aux parents (ALCL99 - Groupe BR)	36
	Notice d'information aux parents (ALCL99 - Groupes SR et HR)	38
	Notice d'information aux parents (ALCL99 - Groupe NM)	40
	Notice d'information aux patients (ALCL99 - Groupe BR)	42
	Notice d'information aux patients (ALCL99 - Groupe SR et HR)	44
	Notice d'information aux patients (ALCL99- Groupe NM).....	46
	Consentement de participation (parents)	48
	Consentement de participation (patients).....	49
ANNEXE 8 :	Bibliographie	50
ANNEXE 9 :	Organisation de l'étude	52
9.1	TYPE D'ÉTUDE.....	52
9.2	LE COMITÉ DE L'ÉTUDE (STEERING COMMITTEE)	52
9.3	DATA MONITORING COMMITTEE.....	53
9.4	ORGANISATION DU PROTOCOLE	53
9.5	FICHES D'ENREGISTREMENT ET RECUEIL DES DONNEES.....	53
9.6	CONFIDENTIALITE DES DONNEES	54
9.7	CONTROLE DE QUALITE	54
9.8	ANALYSE DES DONNEES ET SURVEILLANCE	55

9.9	EVENEMENTS INDESIRABLES	55
9.10	RELECTURE DES DOCUMENTS HISTOLOGIQUES	55
9.11	CONSENTEMENT DES PATIENTS	55
9.12	MEMBRES DU COMITE COORDINATEUR.....	56
	• BFM. Germany (Berlin-Frankfurt-Münster group)	56
	• BFM. Austria	56
	• BFM. Switzerland	56
	• SFCE (Société Française des cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent)	57
	• Pologne (Polish Paediatric Leukemia/Lymphoma Study Group)	57
	• UKCCSG (United Kingdom Children's Cancer Study Group)	57
	• AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica).....	57
	• NOPHO-NHL pour le groupe scandinave	58
	• SEOP (Espagne)	58
	• Belgique.....	58
	• DCLSG (Dutch Childhood Leukemia Study Group)	58
	• JPLSG (Japon)	59

Il s'agit d'une étude internationale multicentrique européenne pour le traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant. A l'origine, ce protocole comportait :

- Un essai randomisé avec deux randomisations selon un plan croisé pour :
 - comparer dans les formes à haut risque l'efficacité d'une chimiothérapie dérivée du protocole BFM utilisé par le groupe d'Oncologie Pédiatrique allemand à la même chimiothérapie associée à du Velbé hebdomadaire pendant un an,
 - comparer deux modalités d'administration du MTX en terme d'efficacité et de tolérance.
- Des études biologiques

Après l'amendement de juin 2006, les inclusions dans l'essai randomisé sont closes mais les études biologiques sont poursuivies et les malades sont enregistrés dans l'étude et traités selon les recommandations du protocole.

1. BASES DU PROTOCOLE

Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules représentent environ 10 % des lymphomes de l'enfant. Individualisés au milieu des années 80, ils correspondent dans la plupart des cas à ce que l'on appelait autrefois histiocytose maligne (1,2).

Sur le plan clinique, ils sont caractérisés par une atteinte ganglionnaire périphérique, médiastinale ou intra-abdominale présente dans la majorité des cas, par la fréquence des signes généraux et des atteintes extraganglionnaires en particulier cutanées et viscérales (3).

Le diagnostic repose sur des critères morphologiques et sur l'expression dans les cellules tumorales des antigènes CD 30 (Ki-1 ou BERH 2), EMA et du récepteur de l'IL2 (4). La translocation t(2;5) (p23;q35) a été décrite dans plus de 80 % des cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant et peut actuellement être mise en évidence par PCR et en immunohistochimie (5,6,7). Il s'agit dans la plupart des cas de proliférations lymphoïdes T ou nulles.

Il existe de rares proliférations B dont l'aspect histologique est proche de celui des lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Le plus souvent, elles ne sont pas associées à la translocation t(2;5) et leur classification dans le cadre des LAGC est discutée (2). En fait elles sont considérées comme des variants morphologiques des lymphomes B à grandes cellules.

Un des diagnostics difficiles est celui des lymphomes anaplasiques "Hodgkin-like" dont l'existence est également controversée (2).

1.1 DESCRIPTION DES PROTOCOLES DES PRINCIPAUX GROUPES EUROPEENS

1.1.1 *Protocoles BFM*

Les résultats des études BFM portant sur 87 malades traités avec les protocoles **BFM-B 90** (protocoles utilisés également pour les lymphomes B) ont été rapportés par A.Reiter en 1997 (8).

Tous les malades recevaient une préphase avec Endoxan, dexaméthasone et injection intrathécale de méthotrexate puis le traitement était stratifié selon le stade.

- **Les stades 1 et 2 réséqués** recevaient 3 cures : une cure a (Méthotrexate 500 mg/m² en perfusion continue de 24 h, Ifosfamide 800 mg/m² x 5, VP16 100 mg/m² x 2, Aracytine 150 mg/m² x 2, Dexaméthasone 10 mg/m² x 5 et intrathécales triples) et une cure b (Dexaméthasone, Méthotrexate et Aracytine idem, Endoxan 200 mg/m² x 5, Adriamycine 25 mg/m² x 2) suivie d'une seconde cure a.

- **Les stades 2 non réséqués et 3** recevaient 6 cures : 3 cures a et 3 cures b en alternance soit une durée de traitement de 4 mois environ, une dose totale d'Adriamycine de 150 mg/m², d'Endoxan de 3,3 g/m² et d'Ifosfamide de 12 g/m².

- **Les stades 4** définis par l'existence d'une atteinte osseuse multifocale, d'une atteinte médullaire ou d'une atteinte neuro-méningée recevaient 6 cures : 2 cures AA (identiques à la cure a mais avec une dose de Méthotrexate de 5 g/m² et une injection d'Oncovin), 2 cures BB (identiques à la cure b mais avec une dose de Méthotrexate de 5 g/m² et une injection d'Oncovin) et 2 cures CC (Dexaméthasone, Vindésine, Cytarabine 2 g/m², Etoposide 150mg/m² x 3 et injection intrathécale).

Résultats : pour les 87 patients inclus dans cette étude, le taux de survie sans événement à 5 ans est de 77 % (SE 0.05).

1.1.2 *Protocoles SFOP*

Depuis 1989, la SFOP a organisé 2 études successives (9) :

- **Etude HM 89** : de Janvier 1989 à Décembre 1990 (18 patients).

Traitement intensif pendant 8 mois avec un traitement d'induction comportant un COP et 2 COPADM et un traitement d'entretien comportant 4 cycles de 2 cures : VEM (VP 16, Endoxan, Méthotrexate) et VAD (Vincristine, Adriamycine).

- **Etude HM 91** : de Janvier 1991 à Février 1997 (64 patients)

Traitement intensif de 7 mois avec un traitement d'induction comportant un COP et 2 COPADM puis un traitement d'entretien comportant 4 cycles de 2 cures : VEBBP (Velbé,

VP 16, Bléomycine, Prednisone) et séquence 1 (Méthotrexate, Endoxan, Adriamycine, Vincristine, Prednisone).

Résultats : 82 malades ont été inclus dans ces deux études. Avec un recul médian de 44 mois, le taux de survie sans événement est de 66 % [54-76 %] et le taux de survie globale de 83 % [72-90 %].

Les formes neuro-méningées, exceptionnelles, n'ont pas été traitées avec les protocoles HM mais avec le protocole LMB89 groupe C avec succès (5 malades).

1.1.3 Protocole anglais

Entre 1990 et 1996, la majorité des malades anglais ont été traités avec des protocoles de traitement des lymphomes B. Les malades de stade III ou IV sans atteinte neuro-méningée (41/50) ont été traités avec le **protocole UK902 équivalent au protocole SFOP LMB 89 groupe B**. Traitement intensif de 5 mois comportant un COP et 2 COPADM, 2 CYM (Méthotrexate, Cytarabine) puis une séquence 1 (équivalent d'un mini COPADM).

Résultats : pour les 50 patients inclus dans cette étude, avec un recul médian de 45 mois, les taux de survie globale et sans récurrence sont respectivement de 66 et 58 % (10).

1.1.4 Protocole italien

Le **protocole LNH 91 de l'AEIOP** comportait une induction et une consolidation analogues à celles du protocole LSA2L2 de Wollner suivies d'un traitement d'entretien comportant 7 cycles de 4 cures hebdomadaires données en alternance :

- Endoxan 300 mg/m² - VP16 300 mg/m²
- Purinéthol 7 mg/m² - Méthotrexate 40 mg/m²
- Aracytine 150 mg/m² - VP16 150 mg/m²
- Vincristine 1,5 mg/m² - Dexaméthasone

Les stades III et IV recevaient en outre des injections intra rachidiennes triples toutes les 6 semaines. La durée totale du traitement est de 24 mois.

Résultats : pour les 31 patients inclus dans cette étude, la survie sans récurrence rapportée à la SIOP en 1997 était de 65 % avec un recul médian de 19 mois (11). En fait, depuis la publication de l'abstract, la survenue de plusieurs rechutes tardives a fait diminuer de façon importante le taux d'EFS (12).

1.2 Analyse des facteurs pronostiques

Les données de 235 patients inclus dans les différentes études BFM, SFOP et UKCCSG ont été regroupées dans un travail (en cours de publication) du **"European Interstudy group of Anaplastic Large Cell Lymphoma"** (13) . Les malades des études italiennes n'ont pas été inclus car le protocole thérapeutique utilisé était très différent des autres.

Parmi les 235 malades inclus, 206 (88 %) ont été mis en rémission et 49 ont rechuté. La rechute est survenue dans l'année suivant le diagnostic pour 36 patients (74 % des rechutes). Avec un recul médian de 47 mois, la survie sans événement (progression sous traitement, rechute ou décès) de l'ensemble des patients est de 71 % [64-76 %] à 3 ans et la survie globale de 82 % [76-86 %].

La comparaison de la survie globale et de la survie sans événement obtenues par les différents groupes montre l'existence d'une différence significative.

	B.F.M.	S.F.O.P.	U.K.C.C.S.G.	p
EFS à 3 ans	79 % [70-86 %]	67 % [56-77 %]	55 % [42-68 %]	0.005
Survie globale à 3 ans	90 % [82-95 %]	83 % [73-91 %]	64 % [51-76 %]	< 10 ⁻⁵

En analyse univariée, plusieurs facteurs semblent associés à un risque plus important d'échec : présence de signes généraux, atteinte médiastinale, lésions cutanées, atteinte viscérale, stade III et IV dans les classifications de St Jude ou d'Ann Arbor et élévation des LDH. Les malades avec une atteinte osseuse semblent avoir un meilleur pronostic que les autres. La présence d'une tumeur des tissus mous n'a pas de valeur pronostique.

L'analyse multivariée ajustée sur le pays a permis de mettre en évidence trois facteurs de mauvais pronostic :

- l'existence d'une atteinte cutanée (risque relatif d'échec de 1,9 [1.1-3.2] - p = 0.02)
- la présence d'une atteinte médiastinale (RR = 2,1 [1,3-3,6] - p = 0,004)
- la présence d'une atteinte viscérale définie par la présence d'une atteinte hépatique, splénique ou pulmonaire (RR = 2.1 [1.2-3.4] -p = 0.006)

On peut ainsi définir :

- un **groupe de mauvais pronostic ou groupe de haut risque (150 patients –64 %- avec une atteinte cutanée, viscérale et/ou médiastinale)** avec une probabilité de survie sans événement de 61 % [53-69 %] à 3 ans et une survie globale de 76 % [68-82 %].

- un **groupe de bon pronostic ou groupe de risque standard (85 patients –36 %- sans atteinte cutanée, ni viscérale, ni médiastinale)** avec une survie sans événement de 86 % [77-92 %] à 3 ans et une survie globale de 92 % [83-96%].

Seuls 4 patients avaient un stade I complètement réséqué avant le début de la chimiothérapie. Il sont tous vivants en rémission avec une chimiothérapie très courte.

On peut donc conclure :

1. que les meilleurs résultats ont été obtenus avec le protocole BFM qui, par ailleurs, est moins intensif que les protocoles français à la fois en terme de durée de traitement et en terme de dose cumulée d'Endoxan et d'Adriamycine. Le bras de référence choisi pour l'étude ALCL99 est donc le BFM.

2. que le traitement doit être adapté aux facteurs de risque. Dans le protocole ALCL99, les malades avec une atteinte cutanée, viscérale et/ou médiastinale sont considérés comme des malades de haut risque.

3. les très rares malades avec un stade I complètement réséqué peuvent être traités avec une chimiothérapie très courte.

1.3 Place de la Vinblastine

Le traitement de seconde ligne le plus utilisé dans l'expérience de l'IGR et de la SFOP comportait l'association de Velbé/CCNU/Bléomycine ou Velbé/CCNU/Cytarabine. Dans ces deux protocoles, le Velbé était donné de façon hebdomadaire. Dans une série de malades français (14), 25/28 enfants en rechute ont été mis en 2^{ème} rémission et, avec un recul médian de 30 mois, 16 sont en 2^{ème} rémission persistante avec ou sans consolidation par ABMT.

Par ailleurs un traitement par Velbé hebdomadaire d'une durée de 6 mois à 2 ans (médiane 1 an) a été administré à 13 enfants français en 1^{re} (4 pts), 2^{nde} (5 pts), 3^{ème} (2 pts) et 5^{ème} rechute (2 pts). Parmi eux, six avaient eu une chimiothérapie lourde avec greffe de moelle pour une rechute précédente. Parmi les 11 malades évaluables, 10 ont été mis en rémission complète et 8 sont en RC persistante avec un recul médian de 30 mois après le début du traitement par Velbé. Parmi eux, un seul patient a été greffé après la rémission induite par le Velbé.

Ces résultats intéressants doivent être confirmés dans le cadre d'un essai randomisé posant la question de l'intérêt de l'adjonction à la chimiothérapie habituelle d'un traitement par Velbé utilisé dès le début de l'induction puis sous forme de traitement d'entretien. Etant donné le bon pronostic des formes de risque standard, cet essai ne concernera que les malades de haut risque.

1.4 Prophylaxie de rechutes neuro-méningées

Dans les différentes études européennes, la prophylaxie des rechutes neuro-méningées était réalisée soit par du Méthotrexate (MTX) 0,5 g/m² (BFM-K1 ou 2) ou 5 g/m² (BFM-K3) en perfusion de 24 h avec une injection intrathécale, soit par du MTX 3 g/m² en perfusion de 3 h sans intrathécale (protocoles HM de la SFOP). Dans toutes ces études, les premières rechutes dans le système nerveux sont très rares.

Il a paru intéressant de comparer ces deux modalités d'administration du MTX à la fois en terme d'efficacité et de tolérance dans un essai randomisé.

1.5 Traitement des patients avec atteinte neuro-méningée

L'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle et est habituellement traitée selon les protocoles destinés aux lymphomes B avec atteinte neuro-méningée, avec une chimiothérapie et le plus souvent une irradiation.

1.6 Décisions suite à l'analyse intermédiaire de mai 2006

Les résultats de la 3ème analyse intermédiaire de l'étude ALCL99 ont été discutés avec le Comité indépendant de surveillance de l'essai (Data Monitoring Committee). Une partie de ces résultats ont été présentés au comité international de l'étude ALCL à l'occasion de la réunion du groupe EICNHL le 20 Mai 2006. Le comité de l'étude a pris les décisions suivantes :

Essai R1 (concernant les modalités d'administration du Méthotrexate)

- Le recrutement est terminé dans la mesure où le nombre de patients attendus a été dépassé (393 patients inclus/ 320 attendus). Les inclusions sont donc closes.
- Les courbes de survie sont très proches dans les 2 groupes mais avec une toxicité beaucoup plus importante dans le groupe «MTX 1g/m² sur 24 heures avec PL»
- Il a donc été décidé de recommander de traiter tous les nouveaux patients selon le bras «MTX 3g/m² sans PL» et de modifier le traitement des malades randomisés dans le bras «MTX 1g/m²» pour le traiter selon le bras «MTX 3g/m² sans PL» dès maintenant

Essai R2 (concernant le Velbé)

- Le recrutement est terminé dans la mesure où le nombre de patients attendus a été atteint (210 patients inclus/ 205 attendus). Les inclusions sont donc closes.
- Les résultats de R2 sont confidentiels jusqu'à la fin du traitement de tous les malades randomisés.
- Le comité recommande de traiter les nouveaux patients selon le bras de référence sans Velbé et de ne pas modifier le traitement des malades randomisés récemment.
- L'analyse finale est prévue en juin 2008, quand le dernier patient randomisé dans R2 aura 2 ans de suivi.

2. Objectifs principaux de l'étude

Les objectifs de l'essai randomisé étaient les suivants :

- L'objectif primaire était d'évaluer l'impact sur l'EFS des malades à haut risque de l'adjonction à une chimiothérapie de type BFM de Vinblastine dès le début du traitement et pendant un an.
- L'objectif secondaire était de comparer les modalités d'administration du MTX utilisées par le groupe BFM (1g/m² en perfusion de 24 h avec injection intrathécale) et celles des études SFOP (3g/m² sur 3 h sans intrathécale) en terme d'efficacité (en particulier dans la prévention des rechutes neuro-méningées) et de tolérance.

Les objectifs des études biologiques étaient d'identifier des facteurs biologiques prédictifs de rechute, d'étudier la valeur pronostique de la présence du transcrite de fusion t(2 ;5) dans le sang et la moelle au diagnostic et d'étudier la réponse immune anti-alk.

Après l'analyse intermédiaire de mai 2006, l'étude randomisée est interrompue mais les études biologiques et l'enregistrement des nouveaux malades sont poursuivis.

3. Type d'étude

Cette étude est une étude internationale multicentrique.

A partir de juin 2006, l'essai randomisée est fermé mais l'enregistrement des nouveaux malades dans l'étude et les études biologiques sont poursuivies jusqu'à la mise en route de l'étude suivante.

4. Groupes participants à l'étude

Le protocole ALCL 99 est un essai coopératif regroupant plusieurs groupes nationaux qui constituent le " Core Group " :

- AIEOP : Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica
- BFM : Berlin-Frankfurt-Münster group pour les groupes autrichien, allemand et suisse
- SFCE : Société Française des cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent
- UKCCSG : United Kingdom Children's Cancer Study Group
- Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group
- SEOP : Société espagnole d'Oncologie Pédiatrique
- DCLSG : Dutch Childhood Leukemia Study Group
- Le groupe belge
- NOPHO-NHL pour la Scandinavie
- Le groupe japonais

D'autres groupes peuvent se joindre au projet après discussion avec le comité de l'étude. Les groupes participants doivent : enregistrer tous patients éligibles et envoyer le matériel nécessaire pour la relecture centralisée des lames.

Tous les centres doivent obtenir l'autorisation pour l'étude de leur comité d'éthique local selon les habitudes de chaque pays.

5. Critères d'inclusion

- Lymphome anaplasique ou formes frontières (lymphome B alk+ et lymphoproliférations cutanées CD30+) diagnostiqué par le pathologiste local.
- Lames disponibles pour la relecture centralisée sauf s'il existe une translocation t(2 ;5) ou variante prouvée
- Age < 22 ans.
- Protocole soumis et approuvé par le comité d'éthique local
- Consentement pour l'enregistrement des données
- Consentement pour les études biologiques si les malades participent aux études biologiques

6 Bilan initial

6.1 Diagnostic histologique

Le diagnostic histologique est indispensable. Dans la mesure du possible, le tissu doit être envoyé frais au laboratoire d'anatomopathologie pour :

- histologie et cytologie,
- immunophénotype,
- caryotype,
- biologie moléculaire,
- congélation d'un fragment tumoral à - 80°C.

(cf. Annexe 2)

La relecture centralisée des lames est un critère d'inclusion dans le protocole. Pour la France, envoyer un bloc ou 10 lames blanches à :

Pr. G. DELSOL

Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques.

Hôpital Purpan

Place du Dr Baylac

31059 Toulouse Cedex

Tél. : 05.61.77.21.01 - Fax : 05.61.77.76.03 - E-mail :delsol.g.@chu-toulouse.fr

6.2 Bilan d'extension tumoral

- Examen clinique détaillé avec :
 - Evaluation du performans status selon la classification de l'ECOG.
 - Recherche attentive de signes généraux (fièvre > 38°C pendant au moins 7 j, amaigrissement > 10 % dans les 6 derniers mois).
 - Recherche de lésions cutanées parfois limitées à quelques maculo-papules rosées (attention : une infiltration par contiguïté en regard d'une adénopathie ou d'une tumeur des parties molles n'est pas considérée comme une atteinte cutanée primitive).
- Biopsie des lésions cutanées.
- Radio de thorax face et profil.
- Echographie abdomino-pelvienne.
- Scanner thoraco-abdominal et pelvien (coupes de 1 cm d'épaisseur).
- 2 myélogrammes et 2 biopsies médullaires (avec immunomarquage avec CD30 et EMA).
Et Attention : le diagnostic d'envahissement médullaire n'est porté que sur des critères morphologiques.
- PL (avec réalisation d'un cytopspin).
- IRM crânienne et/ou médullaire en cas de signe d'appel neurologique ou si le LCR est pathologique.
- Scintigraphie osseuse (et radio des zones suspectes).
- Cytologie des épanchements.
- Prélèvement sanguin et médullaire (voir annexe 3) pour étude de la maladie résiduelle (5 ml de sang et 2 ml de moelle sur EDTA) à envoyer à

Laurence Lamant

Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques.

Hôpital Purpan

Place du Dr Baylac

31059 Toulouse Cedex

Tél. : 05.61.77.21.01 - Fax : 05.61.77.76.03

6.3 Biologie

- NFS - Plaquettes - Frottis à la recherche de cellules anormales dans le sang.
- Ionogramme sanguin, calcium, phosphore, acide urique, albumine, Urée, Créatinine.
- Clearance EDTA ou de la créatinine s'il existe une insuffisance rénale.
- SGOT, SGPT, bilirubine, gammaGT.
- Hémostase.

- LDH.

6.4 Autre

- Echographie cardiaque.
- Evaluation clinique de l'état pubertaire. Il est conseillé de proposer un prélèvement de sperme (pour congélation) aux adolescents dont l'âge et l'état général le permet.

6.5 Définition de l'atteinte d'organe

6.5.1 Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée doit toujours être confirmée par une biopsie. Une infiltration par contiguïté en regard d'une adénopathie ou d'une tumeur des parties molles n'est pas considérée comme une atteinte cutanée primitive.

6.5.2 Atteinte médiastinale

Le diagnostic d'atteinte médiastinale est radiologique (radio simple ou scanner). Il n'est pas nécessaire de faire une biopsie si le diagnostic de lymphome anaplasique peut être fait sur un site plus facilement accessible.

6.5.3 Atteinte hépatique

Hépatomégalie débordant de 5 cm ou plus le rebord costal, cliniquement ou radiologiquement et/ou présence de nodules hépatiques à l'échographie ou au scanner

6.5.4 Atteinte splénique

Splénomégalie débordant de 5 cm ou plus le rebord costal, cliniquement ou radiologiquement et/ou présence de nodules spléniques à l'échographie ou au scanner

6.5.5 Atteinte pulmonaire

Le diagnostic d'atteinte pulmonaire est avant tout radiologique (radio simple ou scanner). Il n'est pas nécessaire de faire une biopsie, si le diagnostic de LAGC peut être fait sur un site plus facilement accessible et si le diagnostic d'atteinte pulmonaire est évident.

6.5.6 Atteinte médullaire

Le diagnostic d'envahissement médullaire est porté sur des critères morphologiques.

6.5.7 Atteinte neuro-méningée

Présence de cellules tumorales ou de la t(2;5) dans le LCR,
et/ou atteinte d'une paire crânienne non expliquée par une atteinte locale extra-cérébrale,
et/ou tumeur cérébrale ou intra-spinale mise en évidence par le scanner ou l'IRM.

6.6 Classification en groupes thérapeutiques

6.6.1 Lésions cutanées isolées

6.6.2 Groupe LR (*low risk, bas risque*)

Stades I complètement réséqués.

6.6.3 Groupe SR (*risque standard*)

Pas d'atteinte cutanée prouvée histologiquement.

Pas d'atteinte médiastinale.

Pas d'atteinte hépatique, splénique ou pulmonaire.

6.6.4 Groupe HR (*haut risque*)

Tous les malades présentant au moins l'un des critères suivants :

- lésion cutanée prouvée histologiquement sauf les lésions cutanées isolées et les lésions limitées à la peau en regard d'une adénopathie ou d'une tumeur des tissu mous,
- atteinte médiastinale,
- atteinte hépatique,
- atteinte splénique,
- atteinte pulmonaire.

6.6.5 Groupe NM : formes avec atteinte neuro-méningée

7. Traitement

7.1 Schéma du protocole

7.1.1 Lésions cutanées isolées

Les exceptionnels patients avec une localisation cutanée isolée correspondent probablement à une entité à part. Il s'agit dans certains cas d'une papulose lymphomatoïde. Il est probable qu'un certain nombre de ces patients (voire tous) ne nécessitent aucun traitement.

Dans le cadre du protocole, ces malades ne recevront aucune chimiothérapie mais bénéficieront d'un bilan d'extension complet, d'une surveillance rapprochée et d'une relecture centralisée des lames par le panel des pathologistes. Ces malades devront être discutés avec le coordinateur de l'étude pour confirmer l'attitude d'abstention thérapeutique.

7.1.2 Groupe LR (groupe de bas risque : stade 1 réséqué)

Cures : P → AM1 → BM1 → AM2

Durée totale du traitement : 10 semaines.

7.1.3 Groupe SR (groupe de risque standard)

Tous les malades reçoivent la pré-phase puis 6 cures alternant cures A et B.

P → AM1 → BM1 → AM2 → BM2 → AM3 → BM3

Tous les malades reçoivent les cures avec Méthotrexate 3g/m sans intra-thécale.

Durée totale du traitement : 19 semaines (soit environ 4 mois et demi).

7.1.4 Groupe HR (groupe de haut risque)

Tous les malades reçoivent la pré-phase puis 6 cures alternant cures A et B.

P → AM1 → BM1 → AM2 → BM2 → AM3 → BM3

Tous les malades reçoivent les cures avec Méthotrexate 3g/m sans intra-thécale. Dans l'attente des résultats de l'analyse finale de l'essai randomisé R2, les malades sont traités avec le bras de référence sans Velbé.

Durée totale du traitement : 19 semaines (soit environ 4 mois et demi).

7.1.5 Groupe NM (atteinte neuro-méningée)

L'atteinte neuro-méningée est très rare. Les malades seront traités selon le protocole LMB89 groupe C avec radiothérapie cérébrale. Le volume et la dose d'irradiation seront discutés en fonction de l'âge et de la réponse à la chimiothérapie.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il paraît indispensable de proposer une irradiation du crâne à 18 Gy en 10 fractions après la cure de CYVE. Chez les malades gardant les lésions résiduelles au moment de la radiothérapie, une surimpression pour atteindre une dose totale de 35 Gy sur le résidu peut être discutée.

7.2 Détails des cures de chimiothérapie

7.2.1 Pré-phase cure (cure P)

Cette cure débute dès que le diagnostic est certain et le bilan terminé.

Jours	1	2	3	4	5
Dexaméthasone	•	•	• •	• •	• •
Endoxan	•	•			
Injection intrathécale	•				

DEXAMETHASONE : 5 mg/m²/j en 1 prise, J1 et J2 (IV ou PO)
10 mg/m²/j en 2 prises, de J3 à J5 (IV ou PO)

ENDOXAN : 200 mg/m² en perf. d'1 h, J1 et J2

INTRATHECALE :

J1 :	MTX	ARA-C	HSHC	AGE
	8 mg	15 mg	8 mg	âge <1 an
	10 mg	20 mg	10 mg	1 ≤ âge < 2 ans
	12 mg	25 mg	12 mg	2 ≤ âge < 3 ans
	15 mg	30 mg	15 mg	âge ≥ 3 ans

HYDRATATION : 3000 ml/m²/j
Les malades avec un syndrome tumoral important sont à risque de syndrome de lyse et doivent recevoir une hyperhydratation alcaline.
Uricozyme 1 ampoule à 1000 U / 10 kg/j (dose à augmenter si nécessaire)
Surveillance biologique quotidienne ou biquotidienne (iono, Ca, P, urée, créatinine, uricémie) en fonction du volume tumoral

Evaluation de la réponse à J5 sur la clinique, les radios standards et/ou l'échographie si nécessaire.

De manière tout à fait exceptionnelle, la cure P peut être répétée avant la première cure AM1 pour des patients posant des problèmes infectieux ou de cicatrisation incompatibles avec la mise en route d'une chimiothérapie aplasante.

7.2.2 Cure AM (AM1, AM2, AM3)

La cure AM1 débute à J6 du traitement.

Les cures AM2 et AM3 débutent dès que les PNN sont supérieurs à 500/mm³ et les plaquettes \geq 50 000/mm³ en phase ascendante de récupération hématologique et que le malade est en bon état clinique, sans lésion muqueuse et apyrétique depuis au moins 3 jours.

Jours	1	2	3	4	5
Dexaméthasone	• •	• •	• •	• •	• •
Méthotrexate	•				
Ifosfamide	•	•	•	•	•
Cytarabine				• •	• •
VP16				•	•

DEXAMETHASONE : 10 mg/m²/j en 2 prises de J1 à 5 (IV ou PO)

METHOTREXATE : 3 g/m² en perfusion de 3 h à J1 (cf. annexe 4)

ACIDE FOLINIQUE : 15 mg/m² PO toutes les 6 h (12 prises au total ou moins en fonction des taux de MTX circulant) à débiter 24 h après le début de la perfusion de MTX (cf. annexe 4)

IFOSFAMIDE : 800 mg/m² en perfusion d'1 h, de J1 à J5
+ MESNA IVD 330 mg/m²/dose à H0, H4, et H8 après le début de l'ifosfamide

CYTARABINE : 150 mg/m²/dose en perfusion d'1 h toutes les 12 h, J4 et J5.
Dose quotidienne : 300 mg/m²

VP16 : 100 mg/m² en perfusion de 2 h, après la perfusion de Cytarabine, J4 et J5
Dilution : 0.4 mg/ml

HYDRATATION : Hyperhydratation alcaline particulière pour le MTX pendant 48 h (cf. annexe 4)
Après l'hydratation spécifique du MTX, poursuivre une hydratation de 2 l/m² (IV ou PO) jusqu'à 12 h après la dernière dose d'ifosfamide

Note : le GCSF à titre prophylactique n'est pas recommandé

7.2.7 Cure BM (BM1, BM2, BM3)

Les cures BM1, BM2, BM3 débutent dès que les PNN sont supérieurs à 500/mm³ et les plaquettes \geq 50 000/mm³ en phase ascendante de récupération hématologique et que le malade est en bon état clinique, sans lésion muqueuse et apyrétique depuis au moins 3 jours.

Jours	1	2	3	4	5
Dexaméthasone	• •	• •	• •	• •	• •
Méthotrexate	•				
Endoxan	•	•	•	•	•
Adriamycine				•	•

DEXAMETHASONE : 10 mg/m²/j en 2 prises de J1 à 5 (IV ou PO)

METHOTREXATE : 3 g/m² en perfusion de 3 h à J1 (cf. annexe 4)

ACIDE FOLINIQUE : 15 mg/m² PO toutes les 6 h (12 prises au total ou moins en fonction des taux de MTX circulant) à débiter 24 h après le début de la perfusion de MTX (cf. annexe 4)

ENDOXAN : 200 mg/m² en perfusion d'1 h, de J1 à J5

ADRIAMYCINE : 25 mg/m² en perfusion d'1 h, J4 et J5

HYDRATATION : Hyperhydratation alcaline particulière pour le MTX pendant 48 h (cf. annexe 4)
Après l'hydratation spécifique du MTX, poursuivre une hydratation de 2 l/m² (IV ou PO) jusqu'à 12 h après la dernière dose d'Endoxan

Note : le GCSF à titre prophylactique n'est pas recommandé

8. Modifications de doses en cas de toxicité ou d'âge < 1 an

8.1 Réactions anaphylactiques

En cas de toxicité secondaire au VP16, grade IV menaçant la vie, arrêter définitivement cette drogue.

8.2 Néphrotoxicité

Pour les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/mn/1.73 m², contacter le coordinateur de l'étude pour décider de la dose de Méthotrexate dans les cures suivantes.

8.3 Cardiotoxicité

Surveillance cardiaque avec un contrôle de l'échographie cardiaque au moins avant le début du traitement, avant la cure B3 et lors du bilan de fin de traitement. Surveillance tous les 3 ans après la fin du traitement.

En cas de diminution de la fraction de raccourcissement < à 28 % ou de toute baisse significative et concordante de la fraction de raccourcissement et des autres paramètres ventriculaires, discuter le problème avec le coordinateur.

8.4 Toxicité hépatique

Avant de commencer une cure de MTX HD : si les transaminases sont > à 20 fois la normale, appeler le coordinateur de l'étude pour la suite du traitement. Si les transaminases sont entre N x 10 et N x 20, attendre 48 h et reconstrôler pour vérifier que le taux est décroissant.

8.5 Toxicité neurologique

En cas de convulsions récidivantes, le clinicien devra contacter le coordinateur de l'étude pour envisager les modifications éventuelles d'utilisation des drogues, dans les cures suivantes (Ifosfamide ou Méthotrexate).

8.6 Enfants de moins de 1 an ou de moins de 10 kg

Administrer les drogues à 2/3 doses (en dose calculée par rapport à la surface corporelle) ou calculer les doses par rapport au poids uniquement (1 m² = 30 kg).

9. Evaluation

9.1 Pendant le traitement

9.1.1 *Planning de l'évaluation tumorale*

Tous les sites de la maladie facilement évaluables par la clinique, l'échographie et les radiographies standards doivent être évalués entre chaque cure jusqu'à l'obtention de la RC (définie comme l'absence de toute localisation tumorale pendant au moins quatre semaines).

Un bilan de rémission complet contrôlant tous les sites pathologiques doit être réalisé dès qu'il n'y a plus de maladie résiduelle évidente. Si ce bilan n'a pas été réalisé avant la cure B3, il doit être fait au plus tard après celle-ci.

Pour les malades avec une atteinte médiastinale initiale, le scanner thoracique doit être contrôlé (avec des coupes de 1 cm d'épaisseur). Il n'est pas nécessaire de refaire d'autres scanners thoraciques par la suite sauf en cas de rechute.

9.1.2 *Etude de la maladie minime*

La recherche de translocation t(2 ;5) dans le sang et la moelle par PCR est prévue pour tous les malades au diagnostic, après la cure AM1, à la fin du traitement et en cas de rechute.

Pour les malades sans envahissement médullaire au diagnostic, le suivi de la maladie résiduelle peut se faire sur le sang uniquement sans faire de myélogramme supplémentaires

Pour les malades avec atteinte médullaire au diagnostic, il est nécessaire de surveiller l'évolution de l'atteinte médullaire cytologique et histologique et d'associer une prélèvement pour la recherche de t(2 ;5) par PCR à chaque prélèvements. Les résultats de ces prélèvements ne sont pas pris en compte pour les décisions thérapeutiques.

9.1.3 *Masse résiduelle*

La présence d'une masse résiduelle après la fin du traitement n'est pas considérée comme un échec si elle représente moins de 30 % du volume initial et ne doit pas conduire à une modification de traitement. Dans la série du BFM, 13 malades avaient une masse résiduelle et 10 sont vivants non évolutifs (dont un avec une irradiation locale), un a été perdu de vue et deux ont ré-évolué.

Pour ces malades avec un résidu, les documents radiologiques (scanner et IRM) doivent être envoyés au coordonateur.

9.1.4 Echographie cardiaque

Surveillance cardiaque avec un contrôle de l'échographie cardiaque avant le début du traitement, avant la cure B3 et lors du bilan de fin de traitement.

9.2 Surveillance après la fin du traitement

9.2.1 Evaluation de la maladie

Surveillance clinique et paraclinique tous les 2 mois (avec Rx de thorax, échographie abdominale, et imageries adaptées à la localisation) pendant la première année après la fin du traitement. Le scanner médiastinal n'est pas nécessaire après l'obtention de la rémission complète sauf en cas de doute sur le cliché de thorax ou en cas de rechute avérée sur un autre site.

Surveillance clinique et paraclinique tous les 4 mois pendant la 2^{ème} et la 3^{ème} année.

Surveillance clinique tous les 6 mois pendant la 4^{ème} et la 5^{ème} année.

Après la 5^{ème} année, surveillance clinique tous les ans.

9.2.2 Surveillance des effets secondaires tardifs

Surveillance de l'échographie cardiaque 3 mois après la fin du traitement, puis tous les 3 ans après la fin du traitement.

Bilan rénal après la fin du traitement

Dosage de FSH et LH chez les garçons, après la fin de la puberté

La surveillance doit être la même pour les malades de l'étude même s'ils ne sont pas inclus dans l'essai.

10. Enregistrement

Tous les patients sont enregistrés dans l'étude. Une fiche d'enregistrement doit être envoyée par fax à Nathalie Bouvet-Forteau (**Fax : 01 42 11 52 07**) si possible dans les 5 jours après le début de la pré-phase. Des fiches d'enregistrement simplifiées ont été préparées pour le protocole après amendement de juin 2006.

La fiche d'enregistrement doit être remplie et adressée par fax à :

Nathalie Bouvet-Forteau
Département de statistiques
Institut Gustave Roussy
Tel : 01 42 11 41 42
Fax : 01 42 11 52 07
E mail : bouvet@igr.fr

pour que le numéro dans l'étude puisse être donné.

ANNEXE 1 : Systèmes de classification

1.1 Classification de St-Jude

Stade	Critères d'extension de la maladie
I	Une seule tumeur extra-nodale ou une seule aire anatomique ganglionnaire à l'exclusion du médiastin et de l'abdomen.
II	Une seule tumeur extra-ganglionnaire avec atteinte d'un ganglion régional. Deux, ou plus, aires ganglionnaires du même côté du diaphragme. Deux tumeurs extra-ganglionnaires avec ou sans atteinte des ganglions régionaux du même côté du diaphragme. Une tumeur primitive gastrointestinale le plus souvent localisée au niveau de la région iléo-coecale d'exérèse complète éventuellement associée à des adénopathies mésentériques.
III	Deux tumeurs extra-ganglionnaires de chaque côté du diaphragme. Deux, ou plus, territoires ganglionnaires au dessus et au dessous du diaphragme. Toutes les tumeurs primitives intra-thoraciques (médiastin, plèvre, thymus). Toutes les tumeurs intra-abdominales étendues. Toutes les tumeurs para-spinales ou épidurales quelles que soient les autres sites
IV	Quels que soient les sites ci-dessus quand il existe une atteinte initiale du système nerveux central et/ou de la moelle osseuse.

1.2 Classification d'Ann Arbor

Stade	Critère d'extension de la maladie
I	Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire ou extra-ganglionnaire*
II	Atteinte d'au moins 2 territoires ganglionnaires siégeant du même côté du diaphragme ou atteinte localisée d'un organe extra-ganglionnaire* et d'un ou plusieurs territoires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme
III	Atteinte ganglionnaire siégeant des 2 côtés du diaphragme éventuellement associée à une atteinte localisée d'un organe extra-ganglionnaire*
IV	Atteinte diffuse d'un ou plusieurs organes extra-ganglionnaires* éventuellement associée à une atteinte ganglionnaire

ANNEXE 2 :

Recommandations pour les prélèvements histologiques

2.1 Matériel histologique nécessaire

Le tissu doit dans la mesure du possible être obtenu frais, et adressé immédiatement au laboratoire d'anatomopathologie pour être conditionné :

- Un fragment représentatif doit être fixé avec un bloc dans du formol à 10 %, et si possible, un deuxième bloc dans un fixateur différent utilisé habituellement par le pathologiste local (B5, Bouin, AFA, Zenker, etc...). Le type de fixateur utilisé et la durée de fixation doit être indiquée sur chaque bloc. Il faut éviter une fixation de plus de 24 heures pour permettre une préservation optimale des antigènes.
- S'il y a suffisamment de tissu, congeler un fragment de tissu à -80°.
- Préparer des empreintes sur 10 lames fixées silanées et fixées dans d'éthanol à 100 %, puis séchées à l'air. Ces lames doivent être gardées entre -20°C et -70°C, et pourront être utilisées pour le FISH.
- S'il y a suffisamment de tissu, envoyer un fragment en cytogénétique.

2.2 Critères de diagnostic

2.2.1 Morphologie

- Présence des cellules typiques (cellules de grande taille avec un noyau excentré réniforme)
- On reconnaît plusieurs variantes morphologiques LAGC :
 - type commun,
 - variante petites cellules,
 - variante lymphohistiocytaire,
 - variante à cellules géantes,
 - variante mixte (association dans la même biopsie ganglionnaire de plusieurs variantes morphologiques par exemple : type commun + variante petites cellules, type commun + variante lymphohistiocytaire, etc.).
 - inclassable

- Aspects morphologiques particuliers qui doivent être signalés dans le compte-rendu anatomo-pathologique:
 - infiltration des sinus lymphatiques
 - atteinte péri-vasculaire (cellules malignes entourant les vaisseaux) mieux appréciée par les immunomarquages avec CD30 ou ALK1,
 - érythrophagocytose par les cellules malignes,
 - érythrophagocytose par les histiocytes réactionnels,
 - sclérose nodulaire,
 - présence d'un grand nombre de plasmocytes,
 - présence d'un grand nombre de cellules éosinophiles,
 - nécrose.

2.2.2 Immunophénotypage

- Anticorps nécessaires :
 - 2 anti-B (CD79A et CD20)
 - 2 anti-T (CD3 et CD 43 de préférence, ou CD3 et CD45RO)
 - CD30
 - CD15
 - EMA
 - ALK-1
 - LMP1 et/ou EBER
- Anticorps optionnels : (s'il ne sont pas disponibles localement, les analyses immuno-histochimiques peuvent être réalisées par le pathologiste de référence pour l'étude)
 - Anticorps anti-T contre CD2, CD4, CD5, CD7 , CD 8 et CD 43/CBF78
 - Anticorps contre les protéines associées aux granules cytotoxiques :
Perforine, TIA1 et granzyme B
 - MIB1 ou anticorps Ki-67
 - BNH9
 - Anticorps contre les cellules folliculaires dendritiques (CNA42)

2.3 Matériel à soumettre pour la revue centralisée des lames

Envoyer de préférence un bloc représentatif de la lésion. Dans l'idéal, il faut envoyer 2 blocs en paraffine préparés avec 2 fixateurs différents de préférence un dans du formol à 10 %, et l'autre dans le fixateur B5 ou Bouin ou Du bosq-Bra. Si les blocs ne peuvent pas être adressés, envoyer une dizaine de lames blanches du bloc le plus représentatif, étalé sur lames superfrost ou silanées (accompagnées si possible d'une empreinte cytologique colorée au MGG).

Le matériel histologique et cytologique doit être adressé à

Monsieur le Professeur Georges DELSOL ou Laurence LAMANT
Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique
Hôpital PURPAN
Place du Docteur BAYLAC
31059 TOULOUSE Cedex
Tél. : 05.61.77.21.01
Fax : 05.61.77.76.03

Il est impératif de joindre à ces envois un double du compte-rendu cytologique ou histologique précisant qu'il s'agit d'une inclusion dans le protocole ALCL99, avec le compte-rendu de l'immunophénotype et des histogrammes en cas de cytométries en flux. Dans la mesure du possible, les documents représentatifs seront gardés dans le laboratoire du Professeur DELSOL afin de pouvoir être revus à l'occasion des réunions du panel international de pathologistes.

2.4 Particularités concernant l'examen des biopsies médullaires.

En raison de l'existence assez fréquente d'un envahissement médullaire occulte, il est nécessaire de compléter l'examen des biopsies médullaires par une étude immuno-histochimique avec les anticorps anti-CD30 et anti-EMA, même si la moelle apparaît histologiquement normale

2.5 Banques de tissus et étude biologique

S'il y a suffisamment de tissus, il est nécessaire de garder un fragment tumoral à -80°C pour les études de biologie moléculaire. Les fragments de tumeurs congelées seront étudiés en micro-arrays et en PCR quantitative à la recherche de marqueurs corrélés à l'évolution à long terme

ANNEXE 3 :

Recherche du transcrit de fusion et étude de la maladie résiduelle

Il s'agit d'évaluer la possibilité et l'intérêt de détecter des cellules tumorales en quantité minimale dans le sang et la moelle des patients au diagnostic, pendant le traitement, au moment du bilan de rémission et lors d'une rechute. Cette étude ne peut être réalisée que pour les malades chez lesquelles le transcrit de fusion a été identifié dans la tumeur.

3.1 Modalités de prélèvements

3.1.1 Recherche du transcrit de fusion sur la tumeur

- Congélation le plus rapidement possible dans l'azote liquide d'un fragment de tumeur obtenu soit par biopsie chirurgicale, soit par ponction biopsie à l'aiguille.
- Chaque fois que la quantité de matériel le permet, réaliser également une étude cytogénétique conventionnelle de la tumeur.

3.1.2 Recherche de la maladie résiduelle

- date des prélèvements :
 - au diagnostic (sang et moelle),
 - après la cure AM1 et lors du bilan de fin de traitement (sang pour tous les enfants, moelle pour ceux ayant un envahissement médullaire),
 - en cas de rechute (sang et moelle).
- types de prélèvements :
 - sang : 5 ml sur tube EDTA,
 - moelle : 2 ml sur tube EDTA.

3.2 Envoi des prélèvements

Conditions de transport :

- en carboglace pour les échantillons tumoraux
- à température ambiante par chronopost pour les échantillons de sang et de moelle

Adresse du laboratoire : Docteur Laurence LAMANT

Hôpital Purpan
Place du Dr Baylac
31059 TOULOUSE
Tél. : 05.61.77.75.25
Fax : 05.61.77.76.03

Si les prélèvements sont effectués le Vendredi, la moelle et le sang doivent être ficollés puis les cellules rincées dans du PSI ou du Hank's et congelées à -80°C ou dans de l'azote avant d'être envoyées à Toulouse.

3.3. Collaboration avec l'équipe de Karen Pulford en Angleterre

Les prélèvements sanguins destinés à l'étude de la maladie résiduelle seront utilisés non seulement pour la recherche de transcit de fusion mais également pour préparer du serum qui sera communiqué à l'équipe de Karen Pulford en Angleterre pour la recherche d'anticorps anti-ALK.

ANNEXE 4 :

Méthode d'administration du Méthotrexate à haute dose

4.1 Critères biologiques pour débuter la cure

- transaminases < 10 x N
- créatinine normale

4.2 Eliminer tous les médicaments susceptibles d'interagir avec le méthotrexate,

en particulier :

- le bactrim (à suspendre 3 jours avant et 5 jours après)
- les aminosides
- les diurétiques thiazidiques
- le kétoconazole
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- la pristinamycine
- les sulfamides
- tous les médicaments ayant une forte fixation protéique (ex : pénicilline, phénytoïne).

4.3 Hyperhydratation

Assurer une diurèse correcte (environ 100 ml/m²/h) et un pH urinaire alcalin (pH > 7) :

- dans les 2 heures précédant le MTX = 125 ml/m²/h de bicarbonate à 14 %,
- le MTX est perfusé en 3 heures dans 125 ml/m²/h de glucosé à 5 %,
- dans les 2 heures suivantes : 125 ml/m²/h de bicarbonate à 14 %,
- puis hydratation alcaline journalière sur la base de 3 l/m² dont 1/3 de bicarbonate à 14 % pendant 48 heures.

4.4 L'alcalinisation

- soit par voie veineuse continue avec 2/3 de G5 et 1/3 de bicarbonate à 14 %
- soit per os avec des gélules de bicarbonate de sodium 1 mEq/kg / 6h

Elle peut être arrêtée quand la méthotrexatémie est inférieure à $0,15 \cdot 10^{-6}$ m/l (= 0,15 µm/l)

4.5 Surveillance

- Diurèse qui doit être $> 2,5 \text{ l/m}^2/\text{j}$.
- PH urinaire à chaque miction (si < 7 , redonner PO ou IV 1 mEq/kg de bicarbonate (= 6 ml/kg de bicarbonate à 14% ou 1 ml/kg de bicarbonate à 84% en IVL).
- Ionogramme sanguin et créatininémie quotidien pendant l'hyperhydratation.
- Dosage du MTX à H48, H72.

4.5 Acide folinique

La dose est de 15 mg/m^2 toutes les 6 heures. La dose peut être adaptée à la méthotrexatémie (selon le tableau suivant). L'acide folinique est commencé 24 heures après le début du méthotrexate et arrêté quand la méthotrexatémie est $< 0,15 \cdot 10^{-6} \mu\text{mol/l}$.

Temps à partir du début du MTX	Concentration plasmatique du MTX ($\mu\text{mol/l}$ et mol/l)				
	<0.15 $1.5 \cdot 10^{-7} \text{M}$	$0.15-2 \mu\text{mol/l}$ $1.5 \cdot 10^{-7} \text{M}-2 \cdot 10^{-6} \text{M}$	$2-20 \mu\text{mol/l}$ $2 \cdot 10^{-6} \text{M}-2 \cdot 10^{-5} \text{M}$	$20-100 \mu\text{mol/l}$ $2 \cdot 10^{-5} \text{M}-1 \cdot 10^{-4} \text{M}$	$>100 \mu\text{mol/l}$ $>1 \cdot 10^{-4} \text{M}$
48 hrs	0	$15 \text{ mg/m}^2 / 6 \text{h}$	$15 \text{ mg/m}^2 / 6 \text{h}$	$10 \text{ mg/m}^2 / 3 \text{h}$	$100 \text{ mg/m}^2 / 3 \text{h}$
72 hrs	0	$15 \text{ mg/m}^2 / 6 \text{h}$	$10 \text{ mg/m}^2 / 3 \text{h}$	$100 \text{ mg/m}^2 / 3 \text{h}$	$1000 \text{ mg/m}^2 / 3 \text{h}$
96 hrs	0	$15 \text{ mg/m}^2 / 6 \text{h}$	$10 \text{ mg/m}^2 / 3 \text{h}$	$100 \text{ mg/m}^2 / 3 \text{h}$	$1000 \text{ mg/m}^2 / 3 \text{h}$
120 hrs	0	$15 \text{ mg/m}^2 / 6 \text{h}$	$10 \text{ mg/m}^2 / 3 \text{h}$	$100 \text{ mg/m}^2 / 3 \text{h}$	$1000 \text{ mg/m}^2 / 3 \text{h}$

ANNEXE 5 :

Recommandations pour le traitement symptomatique

5.1 Voies d'abord veineux

Il est recommandé de poser une voie d'abord centrale. Cette pose sera décalée dans le temps en cas de gros médiastin qui contre-indique toute anesthésie générale.

5.2 Bactrim

La prophylaxie des infections à pneumocystis carinii par le Bactrim est recommandée pour les patients avec atteinte neuro-méningée à partir des cures de CYVE

La dose recommandée est de 25 mg/kg de SMZ 3 jours par semaine. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 3 mois après la dernière cure de chimiothérapie.

Le Bactrim doit être interrompu 3 jours avant et 5 jours après une perfusion de Méthotrexate à haute dose.

5.3 Fièvre et neutropénie

Toute fièvre (> 38) avec moins de 500 PN/mm³ nécessite une hospitalisation pour une antibiothérapie par voie veineuse à large spectre après bilan infectieux approprié. Cette antibiothérapie sera poursuivie jusqu'à la sortie d'aplasie ou plus longtemps en cas d'infection documentée.

5.4 Support transfusionnel

Il dépend de la politique transfusionnelle de chaque centre. Il est fortement recommandé d'irradier les produits sanguins à la dose de 25 Grays.

5.5 Mucites

Des mucites de grade OMS supérieurs à 2 sont attendues aux décours des cures B. Les soins de bouche sont nécessaires pour prévenir au mieux les mucites en diminuant les infections buccales. La douleur de cette mucite doit être prise en charge de façon adaptée par les antalgiques. Il peut être nécessaire pendant cette période de recourir à une alimentation parentérale avec des suppléments vitaminiques.

ANNEXE 6 : Echelle de toxicité

(Classification du NCI modifiée par la SIOP)

•HEMATOLOGIE :	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hb (g/l)	Normal	> 100	80 - 100	65 - 79	< 65
Leucocytes (x 109/l)	> 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
PN (x 109/l)	> 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Plaquettes (x 109/l)	> 100	75 - 100	50 - 74.9	25 - 49.9	< 25
•INFECTIONS :					
Infection	0	mineure	modérée, pas de germe identifié antibiotiques IV	sévère, germes identifiés antibiotiques IV	Menaçante
fièvre (°C)	0	37.1 - 38	38.1 - 40	> 40 for < 24 h.	> 40 for ≥ 24 h.
•TOXICITE DIGESTIVE :					
Mucite	0	ulcère érythème indolore	érythème douloureux ou ulcération	érythème douloureux ou ulcération, alimentation impossible	Alimentation parentérale
Vomissements (nbre d'épisodes/24h)	0	1	2 - 5	6 - 10	> 10 ou alimentation parentérale
Diarrhée (selles/jour)	0	2 - 3	4 - 6 selles nocturnes crampes légères	7 - 9 or incontinence ou crampes sÈvÈres	≥ 10 ou diarrhée sanglante ou nutrition parentérale nécessaire
•TOXICITE CUTANEE :					
modif. cutanées	0	Èrythème	desquamation vasculite prurit	desquamation, ulcération	Dermatite exfoliée Nécrosée
•TOXICITE RENALE :					
Créatinine	normal pour âge	< 1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	3.1 - 6.0 x N	> 6 x N
Protéinurie (g/l)	0	< 3	3 - 10	> 10	Syndrome néphrot.
Hématurie	0	microscopique	macroscopique, pas de caillots	macroscopique caillots	Transfusion
Filtration Glomérulaire (ml/mn/1.73m ²)	≥ 90	60 - 89	40 - 59	20 - 39	≤ 19
•TOXICITE HEPATIQUE :					
Bilirubine	normal pour âge	-	< 1.5 x N.	1.5 - 3 x N.	> 3 x N.
SGOT / SGPT	normal pour âge	≤ 2.5 x N	2.6 - 5.0 x N.	5.1 - 20.0 x N.	> 20 x N.
•TOXICITE CARDIAQUE :					
Fonction cardiaque	Normale	asymptomat., EF ↓ du <20 % par rapport à la valeur initiale	asymptomat., EF ↓ of >20 % par rapport à la valeur initiale	insuffisance cardiaque mineure compensée	Insuffisance cardiaque sévère
Echocardiogramme : FR	> 30 %	28 - 30 % transitoire ↓ < 10% par rapport à la valeur initiale	28 - 30 % transitoire ↓ > 10% par rapport à la valeur initiale	< 28 %, transitoire	< 28 %permanent ou nécessitant un traitement
•TOXICITE NEUROLOGIQUE :					
Centrale	0	somnolence mineure, ou agitation	somnolence <50 % du temps désorientation modérée	somnolence >50 % du temps désorientation sévère hallucinations	coma, convulsions
Périphérique	0	paresthésies mineures et/ou parésie mineure	paresthésies sévères et/ou parésie modérée	paresthésies insupportables déficit moteur	Paralysies
•ANAPHYLAXIE :					
	0	mineure	modérée	sévère	menaçante

ANNEXE 7 :
Notices d'information et consentements de participation

Notice d'information aux parents (ALCL99 - Groupe BR)

Protocole de traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant

Madame, Monsieur,

Le Docteurvous a expliqué que votre enfant était atteint d'une maladie appelée lymphome anaplasique à grandes cellules.

Les médecins qui traitent les maladies telles que les lymphomes doivent constamment améliorer les traitements. Ceci n'est possible qu'en traitant un grand nombre d'enfants de la même manière selon un schéma défini dit "protocole de traitement" prenant en compte les meilleurs traitements connus à ce jour.

C'est ce qui vous est proposé dans le protocole ALCL qui a été élaboré par un groupe de médecins européens à partir d'un traitement utilisé depuis plusieurs années en Allemagne avec d'excellents résultats.

Ce document a pour but de vous fournir des informations nécessaires à la compréhension du traitement de votre enfant et à partir de ce document répondre à vos questions.

Le déroulement du traitement

Votre enfant va recevoir une chimiothérapie d'une durée de 2 mois. Après une première cure de chimiothérapie légère, il recevra 3 cures de chimiothérapie plus fortes toutes les 3 semaines. La plupart des médicaments sont donnés par voie veineuse.

Risques liés à ce traitement

Ce sont les risques de tous les médicaments anticancéreux. Les divers médicaments utilisés dans ce protocole détruisent les cellules lymphomateuses mais peuvent aussi abîmer les cellules saines. Le traitement est donc responsable de la chute des cheveux, de la baisse des globules blancs, des globules rouges, des plaquettes et de troubles digestifs (vomissements, diarrhée, ulcérations de la bouche). Les complications généralement observées sont transitoires mais leur intensité peut nécessiter des mesures particulières comme une hospitalisation en cas de fièvre. Des transfusions de sang peuvent être nécessaires.

Etudes biologiques

Dans le cadre de la prise en charge de votre enfant, un fragment de tumeur a probablement été congelé à l'occasion de la biopsie initiale. Ce prélèvement n'est actuellement pas utile pour le diagnostic, ni pour le traitement mais peut être utilisé à des fins de recherche si vous donnez votre consentement.

Plusieurs études sont actuellement réalisées pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Ces études cherchent à mieux connaître ces tumeurs, à identifier des facteurs permettant de prédire la réponse à la chimiothérapie et les risques de rechute et à identifier de nouvelles pistes pour améliorer le traitement. Une des études portera sur la recherche de cellules de la maladie dans le sang et la moelle au diagnostic, pendant le traitement et à la fin du traitement. Ces études feront appel au prélèvement de tumeur congelé mais aussi à des échantillons de sang et de moelle et à des données contenues dans le dossier médical de votre enfant. Elles seront effectuées à l'hôpital Purpan de Toulouse et pour partie en Angleterre.

La participation à ces études biologiques est facultative et si vous refusez que nous utilisions ces prélèvements, cela ne modifiera en aucun cas la prise en charge de votre enfant.

Sécurité des patients et respect de l'éthique

Les modalités de cette étude ont été soumises à l'examen du "comité consultatif de Protection des personnes qui se prêtent à des Recherches Biomédicales" de Bicêtre qui a pour mission de vérifier que les conditions requises pour la sécurité de votre enfant et le respect de ses droits ont été respectés conformément à la loi 88-1138 du 20 Décembre 1988 modifiée. Ce comité a émis un avis "favorable" lors de la séance du 12 octobre 1999.

Respect de la confidentialité

Les informations concernant l'identité de votre enfant et destinées à l'étude des résultats de ce traitement seront tenues confidentielles par votre médecin. Les données concernant votre enfant seront informatisées dans le respect de la loi 78.17 du 6 Janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et utilisées de façon anonyme dans les rapports rendant compte des résultats observés.

Le consentement

La loi française fait obligation de demander le consentement écrit des parents à la participation de l'enfant à l'étude, ce qui n'enlève en aucun cas la responsabilité médicale des médecins qui soignent votre enfant. Votre signature est demandée pour confirmer que vous avez été correctement informé de cette étude et que vous acceptez que les données concernant votre enfant fassent l'objet d'un enregistrement. Si vous refusez, cela ne changera pas les conditions générales de sa prise en charge et il recevra le traitement utilisé jusqu'à maintenant pour ce type de maladie. Vous pourrez à tout moment décider d'interrompre la participation de votre enfant à l'étude sans être obligés de vous justifier et sans que les soins prodigués à votre enfant n'en soient altérés.

Le médecin qui soigne votre enfant répondra à toutes les questions que vous désirez lui poser, aussi bien avant la mise en route du traitement qu'au cours de son déroulement. Si pendant le traitement, votre enfant consulte un autre médecin, vous devez lui signaler que votre enfant participe à cette étude pour qu'il puisse contacter le médecin responsable de l'étude en cas de besoin. Vous pourrez avoir accès aux données enregistrées auprès du Dr par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

Notice d'information aux parents (ALCL99 - Groupes SR et HR)

Protocole de traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant

Madame, Monsieur,

Le Docteurvous a expliqué que votre enfant était atteint d'une maladie appelée lymphome anaplasique à grandes cellules.

Les médecins qui traitent les maladies telles que les lymphomes doivent constamment améliorer les traitements. Ceci n'est possible qu'en traitant un grand nombre d'enfants de la même manière selon un schéma défini dit "protocole de traitement" prenant en compte les meilleurs traitements connus à ce jour.

C'est ce qui vous est proposé dans le protocole ALCL qui a été élaboré par un groupe de médecins européens à partir d'un traitement utilisé depuis plusieurs années en Allemagne avec d'excellents résultats.

Ce document a pour but de vous fournir des informations nécessaires à la compréhension du traitement de votre enfant et à partir de ce document répondre à vos questions.

Le déroulement du traitement

Votre enfant va recevoir une chimiothérapie d'une durée de 4 à 5 mois. Après une première cure de chimiothérapie légère, il recevra 6 cures de chimiothérapie plus fortes toutes les 3 semaines.

Ce traitement comporte plusieurs médicaments qui, pour la plupart, sont donnés par voie veineuse. Le but du traitement est de traiter la maladie et d'éviter les rechutes après la fin du traitement.

Risques de ce traitement

Ce sont les risques de tous les médicaments anticancéreux. Les divers médicaments utilisés dans ce protocole détruisent les cellules lymphomateuses mais peuvent aussi abîmer les cellules saines. Le traitement est donc responsable de la chute des cheveux, de la baisse des globules blancs, des globules rouges, les plaquettes et de troubles digestifs (vomissements, diarrhée, ulcérations de la bouche). Les complications généralement observées sont transitoires mais leur intensité peut nécessiter des mesures particulières comme une hospitalisation en cas de fièvre. Des transfusions de sang peuvent être nécessaires. Il existe parfois des effets tardifs des médicaments (en particulier un risque de stérilité chez le garçon ou des modifications de l'échographie cardiaque).

Dans le cadre de la prise en charge de votre enfant, un fragment de tumeur a probablement été congelé à l'occasion de la biopsie initiale. Ce prélèvement n'est actuellement pas utile

pour le diagnostic, ni pour le traitement mais peut être utilisé à des fins de recherche si vous donnez votre consentement.

Plusieurs études sont actuellement réalisées pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Ces études cherchent à mieux connaître ces tumeurs, à identifier des facteurs permettant de prédire la réponse à la chimiothérapie et les risques de rechute et à identifier de nouvelles pistes pour améliorer le traitement. Une des études portera sur la recherche de cellules de la maladie dans le sang et la moelle au diagnostic, pendant le traitement et à la fin du traitement. Ces études feront appel au prélèvement de tumeur congelée mais aussi à des échantillons de sang et de moelle et à des données contenues dans le dossier médical de votre enfant. Elles seront effectuées à l'hôpital Purpan de Toulouse et pour partie en Angleterre.

La participation à ces études biologiques est facultative et si vous refusez que nous utilisions ces prélèvements, cela ne modifiera en aucun cas la prise en charge de votre enfant.

Sécurité des patients et respect de l'éthique

Les modalités de cette étude ont été soumises à l'examen du "comité consultatif de Protection des personnes qui se prêtent à des Recherches Biomédicales" de Bicêtre qui a pour mission de vérifier que les conditions requises pour la sécurité de votre enfant et le respect de ses droits ont été respectés conformément à la loi 88-1138 du 20 Décembre 1988 modifiée. Ce comité a émis un avis "favorable" lors de la séance du 12 octobre 1999.

Respect de la confidentialité

Les informations concernant l'identité de votre enfant et destinées à l'étude des résultats de ce traitement seront tenues confidentielles par votre médecin. Les données concernant votre enfant seront informatisées dans le respect de la loi 78.17 du 6 Janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et utilisées de façon anonyme dans les rapports rendant compte des résultats observés.

Le consentement

La loi française fait obligation de demander le consentement écrit des parents à la participation de l'enfant à l'étude, ce qui n'enlève en aucun cas la responsabilité médicale des médecins qui soignent votre enfant. Votre signature est demandée pour confirmer que vous avez été correctement informé de cette étude et que vous acceptez que les données concernant votre enfant fassent l'objet d'un enregistrement. Vous pourrez à tout moment décider d'interrompre la participation de votre enfant à l'étude sans être obligés de vous justifier et sans que les soins prodigués à votre enfant n'en soient altérés.

Le médecin qui soigne votre enfant répondra à toutes les questions que vous désirez lui poser, aussi bien avant la mise en route du traitement qu'au cours de son déroulement. Si pendant le traitement, votre enfant consulte un autre médecin, vous devez lui signaler que votre enfant participe à cette étude pour qu'il puisse contacter le médecin responsable de l'étude en cas de besoin. Vous pourrez avoir accès aux données enregistrées auprès du Dr par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

Notice d'information aux parents (ALCL99 - Groupe NM)

Protocole de traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant

Madame, Monsieur,

Le Docteurvous a expliqué que votre enfant était atteint d'une maladie appelée lymphome anaplasique à grandes cellules.

Les médecins qui traitent les maladies telles que les lymphomes doivent constamment améliorer les traitements. Ceci n'est possible qu'en traitant un grand nombre d'enfants de la même manière selon un schéma défini dit "protocole de traitement" prenant en compte les traitements connus à ce jour. C'est ce qui vous est proposé dans le protocole ALCL99 qui a été écrit par les médecins européens à partir d'un plan de traitement éprouvé.

Ce document a pour but de vous fournir des informations nécessaires à la compréhension du traitement de votre enfant et à partir de ce document répondre à vos questions.

Le déroulement du traitement

Votre enfant va recevoir une chimiothérapie d'une durée de 6 mois. Après une première cure de chimiothérapie légère, il recevra 8 cures de chimiothérapie plus fortes toutes les 3 semaines puis probablement des séances de radiothérapie.

Risques potentiels de ce protocole

Ce sont les risques de tous les médicaments anticancéreux. Les divers médicaments utilisés dans ce protocole détruisent les cellules lymphomateuses mais peuvent aussi abimer les cellules saines. Le traitement est donc responsable de la chute des cheveux, de la baisse des globules blancs, des globules rouges, les plaquettes et de troubles digestifs (vomissements, diarrhée, ulcérations de la bouche). Les complications généralement observées sont transitoires mais leur intensité peut nécessiter des mesures particulières comme une hospitalisation en cas de fièvre. Des transfusions de sang peuvent être nécessaires. Il existe parfois des effets tardifs des médicaments (en particulier un risque de stérilité chez le garçon ou des modifications de l'échographie cardiaque).

Etudes biologiques

Dans le cadre de la prise en charge de votre enfant, un fragment de tumeur a probablement été congelé à l'occasion de la biopsie initiale. Ce prélèvement n'est actuellement pas utile pour le diagnostic, ni pour le traitement mais peut être utilisé à des fins de recherche si vous donnez votre consentement.

Plusieurs études sont actuellement réalisées pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Ces études cherchent à mieux connaître ces tumeurs, à identifier des facteurs permettant de prédire la réponse à la chimiothérapie et les risques de rechute et à identifier de nouvelles pistes pour améliorer le traitement. Une des études portera sur la recherche de

cellules de la maladie dans le sang et la moelle au diagnostic, pendant le traitement et à la fin du traitement. Ces études feront appel au prélèvement de tumeur congelé mais aussi à des échantillons de sang et de moelle et à des données contenues dans le dossier médical de votre enfant. Elles seront effectuées à l'hôpital Purpan de Toulouse et pour partie en Angleterre.

La participation à ces études biologiques est facultative et si vous refusez que nous utilisions ces prélèvements, cela ne modifiera en aucun cas la prise en charge de votre enfant.

Sécurité des patients et respect de l'éthique

Les modalités de cette étude ont été soumises à l'examen du "comité consultatif de Protection des personnes" qui se prêtent à des Recherches Biomédicales" de Bicêtre qui a pour mission de vérifier que les conditions requises pour la sécurité de votre enfant et le respect de ses droits ont été respectés conformément à la loi 88-1138 du 20 Décembre 1988 modifiée. Ce comité a émis un avis "favorable" lors de la séance du 12 octobre 1999.

Respect de la confidentialité

Les informations concernant l'identité de votre enfant et destinées à l'étude des résultats de ce traitement seront tenues confidentielles par votre médecin. Les données concernant votre enfant seront informatisées dans le respect de la loi 78.17 du 6 Janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et utilisées de façon anonyme dans les rapports rendant compte des résultats observés.

Le consentement

La loi française fait obligation de demander le consentement écrit des parents à la participation de l'enfant à l'étude, ce qui n'enlève en aucun cas la responsabilité médicale des médecins qui soignent votre enfant. Votre signature est demandée pour confirmer que vous avez été correctement informé de cette étude et que vous acceptez que les données concernant votre enfant fassent l'objet d'un enregistrement. Si vous refusez, cela ne changera pas les conditions générales de sa prise en charge et il recevra le traitement utilisé jusqu'à maintenant pour ce type de maladie. Vous pourrez à tout moment décider d'interrompre la participation de votre enfant à l'étude sans être obligés de vous justifier et sans que les soins prodigués à votre enfant n'en soient altérés.

Le médecin qui soigne votre enfant répondra à toutes les questions que vous désirez lui poser, aussi bien avant la mise en route du traitement qu'au cours de son déroulement. Si pendant le traitement, votre enfant consulte un autre médecin, vous devez lui signaler que votre enfant participe à cette étude pour qu'il puisse contacter le médecin responsable de l'étude en cas de besoin. Vous pourrez avoir accès aux données enregistrées auprès du Dr par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

Notice d'information aux patients (ALCL99 - Groupe BR)

Protocole de traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant

Madame, Monsieur,

Le Docteurvous a expliqué que vous étiez atteint d'une maladie appelée lymphome anaplasique à grandes cellules.

Les médecins qui traitent les maladies telles que les lymphomes doivent constamment améliorer les traitements. Ceci n'est possible qu'en traitant un grand nombre de malades de la même manière selon un schéma défini dit "protocole de traitement" prenant en compte les meilleurs traitements connus à ce jour.

C'est ce qui vous est proposé dans le protocole ALCL qui a été élaboré par un groupe de médecins européens à partir d'un traitement utilisé depuis plusieurs années en Allemagne avec d'excellents résultats.

Ce document a pour but de vous fournir des informations nécessaires à la compréhension de votre traitement et à partir de ce document répondre à vos questions.

Le déroulement du traitement

Vous allez recevoir une chimiothérapie d'une durée de 2 mois. Après une première cure de chimiothérapie légère, vous recevrez 3 cures de chimiothérapie plus fortes toutes les 3 semaines. La plupart des médicaments sont donnés par voie veineuse.

Risques liés à ce traitement

Ce sont les risques de tous les médicaments anticancéreux. Les divers médicaments utilisés dans ce protocole détruisent les cellules lymphomateuses mais peuvent aussi abîmer les cellules saines. Le traitement est donc responsable de la chute des cheveux, de la baisse des globules blancs, des globules rouges, des plaquettes et de troubles digestifs (vomissements, diarrhée, ulcérations de la bouche). Les complications généralement observées sont transitoires mais leur intensité peut nécessiter des mesures particulières comme une hospitalisation en cas de fièvre. Des transfusions de sang peuvent être nécessaires.

Etudes biologiques

Dans le cadre de votre prise en charge, un fragment de tumeur a probablement été congelé à l'occasion de la biopsie initiale. Ce prélèvement n'est actuellement pas utile pour le diagnostic, ni pour le traitement mais peut être utilisé à des fins de recherche si vous donnez votre consentement.

Plusieurs études sont actuellement réalisées pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Ces études cherchent à mieux connaître ces tumeurs, à identifier des facteurs permettant de prédire la réponse à la chimiothérapie et les risques de rechute et à identifier de nouvelles pistes pour améliorer le traitement. Une des études portera sur la recherche de cellules de la maladie dans le sang et la moelle au diagnostic, pendant le traitement et à la fin du traitement. Ces études feront appel au prélèvement de tumeur congelé mais aussi à des échantillons de sang et de moelle et à des données contenues dans votre dossier médical. Elles seront effectuées à l'hôpital Purpan de Toulouse et pour partie en Angleterre.

La participation à ces études biologiques est facultative et si vous refusez que nous utilisions ces prélèvements, cela ne modifiera en aucun cas votre prise en charge.

Sécurité des patients et respect de l'éthique

Les modalités de cette étude ont été soumises à l'examen du "comité consultatif de Protection des personnes qui se prêtent à des Recherches Biomédicales" de Bicêtre qui a pour mission de vérifier que les conditions requises pour votre sécurité et le respect de ses droits ont été respectés conformément à la loi 88-1138 du 20 Décembre 1988 modifiée. Ce comité a émis un avis "favorable" lors de la séance du 12 octobre 1999.

Respect de la confidentialité

Les informations concernant votre identité et destinées à l'étude des résultats de ce traitement seront tenues confidentielles par votre médecin. Les données vous concernant seront informatisées dans le respect de la loi 78.17 du 6 Janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et utilisées de façon anonyme dans les rapports rendant compte des résultats observés.

Le consentement

La loi française fait obligation de demander votre consentement pour la participation à l'étude, ce qui n'enlève en aucun cas la responsabilité médicale des médecins qui vous soignent. Votre signature est demandée pour confirmer que vous avez été correctement informé de cette étude et que vous acceptez que les données vous concernant fassent l'objet d'un enregistrement. Si vous refusez, cela ne changera pas les conditions générales de votre prise en charge et vous recevrez le traitement utilisé jusqu'à maintenant pour ce type de maladie. Vous pourrez à tout moment décider d'interrompre votre participation à l'étude sans être obligés de vous justifier et sans que les soins qui vous sont prodigués n'en soient altérés.

Votre médecin répondra à toutes les questions que vous désirez lui poser, aussi bien avant la mise en route du traitement qu'au cours de son déroulement. Si pendant le traitement, vous consultez un autre médecin, vous devez lui signaler que vous participez à cette étude pour qu'il puisse contacter le médecin responsable de l'étude en cas de besoin. Vous pourrez avoir accès aux données enregistrées auprès du Dr par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

Notice d'information aux patients (ALCL99 - Groupe SR et HR)

Protocole de traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant

Madame, Monsieur,

Le Docteurvous a expliqué que vous étiez atteint d'une maladie appelée lymphome anaplasique à grandes cellules.

Les médecins qui traitent les maladies telles que les lymphomes doivent constamment améliorer les traitements. Ceci n'est possible qu'en traitant un grand nombre de malades de la même manière selon un schéma défini dit "protocole de traitement" prenant en compte les meilleurs traitements connus à ce jour. C'est ce qui vous est proposé dans le protocole ALCL qui a été élaboré par un groupe de médecins européens à partir d'un traitement utilisé depuis plusieurs années en Allemagne avec d'excellents résultats.

Ce document a pour but de vous fournir des informations nécessaires à la compréhension de votre traitement et à partir de ce document répondre à vos questions.

Le déroulement du traitement

Vous allez recevoir une chimiothérapie d'une durée de 4 à 5 mois. Après une première cure de chimiothérapie légère, vous recevrez 6 cures de chimiothérapie plus forte toutes les 3 semaines. Ce traitement comporte plusieurs médicaments qui, pour la plupart, sont donnés par voie veineuse et nécessite pour chaque cure une hospitalisation de 6 jours.

Risques de ce traitement

Ce sont les risques de tous les médicaments anticancéreux. Les divers médicaments utilisés dans ce protocole détruisent les cellules lymphomateuses mais peuvent aussi abîmer les cellules saines. Le traitement est donc responsable de la chute des cheveux, de la baisse des globules blancs, des globules rouges, les plaquettes et de troubles digestifs (vomissements, diarrhée, ulcérations de la bouche). Les complications généralement observées sont transitoires mais leur intensité peut nécessiter des mesures particulières comme une hospitalisation en cas de fièvre. Des transfusions de sang peuvent être nécessaires. Il existe parfois des effets tardifs des médicaments (en particulier un risque de stérilité chez le garçon ou des modifications de l'échographie cardiaque).

Etudes biologiques

Dans le cadre de votre prise en charge, un fragment de tumeur a probablement été congelé à l'occasion de la biopsie initiale. Ce prélèvement n'est actuellement pas utile pour le diagnostic, ni pour le traitement mais peut être utilisé à des fins de recherche si vous donnez votre consentement.

Plusieurs études sont actuellement réalisées pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Ces études cherchent à mieux connaître ces tumeurs, à identifier des facteurs permettant de prédire la réponse à la chimiothérapie et les risques de rechute et à identifier de nouvelles pistes pour améliorer le traitement. Une des études portera sur la recherche de cellules de la maladie dans le sang et la moelle au diagnostic, pendant le traitement et à la fin du traitement. Ces études feront appel au prélèvement de tumeur congelé mais aussi à des échantillons de sang et de moelle et à des données contenues dans votre dossier médical. Elles seront effectuées à l'hôpital Purpan de Toulouse et pour partie en Angleterre.

La participation à ces études biologiques est facultative et si vous refusez que nous utilisions ces prélèvements, cela ne modifiera en aucun cas votre prise en charge.

Sécurité des patients et respect de l'éthique

Les modalités de cette étude ont été soumises à l'examen du "comité consultatif de Protection des personnes qui se prêtent à des Recherches Biomédicales" de Bicêtre qui a pour mission de vérifier que les conditions requises pour votre sécurité et le respect de ses droits ont été respectés conformément à la loi 88-1138 du 20 Décembre 1988 modifiée. Ce comité a émis un avis "favorable" lors de la séance du 12 octobre 1999.

Respect de la confidentialité

Les informations concernant votre identité et destinées à l'étude des résultats de ce traitement seront tenues confidentielles par votre médecin. Les données vous concernant seront informatisées dans le respect de la loi 78.17 du 6 Janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et utilisées de façon anonyme dans les rapports rendant compte des résultats observés.

Le consentement

La loi française fait obligation de demander votre consentement pour la participation à l'étude, ce qui n'enlève en aucun cas la responsabilité médicale des médecins qui vous soignent. Votre signature est demandée pour confirmer que vous avez été correctement informé de cette étude et que vous acceptez que les données vous concernant fassent l'objet d'un enregistrement. Si vous refusez, ceci ne modifiera pas les conditions de votre prise en charge. Vous pourrez à tout moment décider d'interrompre votre participation à l'étude sans être obligés de vous justifier et sans que les soins qui vous sont prodigués n'en soient altérés.

Votre médecin répondra à toutes les questions que vous désirez lui poser, aussi bien avant la mise en route du traitement qu'au cours de son déroulement. Si pendant le traitement, vous consultez un autre médecin, vous devez lui signaler que vous participez à cette étude pour qu'il puisse contacter le médecin responsable de l'étude en cas de besoin. Vous pourrez avoir accès aux données enregistrées auprès du Dr par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

Notice d'information aux patients (ALCL99- Groupe NM)

Protocole de traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant

Madame, Monsieur,

Le Docteurvous a expliqué que vous étiez atteint d'une maladie appelée lymphome anaplasique à grandes cellules.

Les médecins qui traitent les maladies telles que les lymphomes doivent constamment améliorer les traitements. Ceci n'est possible qu'en traitant un grand nombre de malades de la même manière selon un schéma défini dit "protocole de traitement" prenant en compte les traitements connus à ce jour. C'est ce qui vous est proposé dans le protocole ALCL99 qui a été écrit par les médecins européens à partir d'un plan de traitement éprouvé.

Ce document a pour but de vous fournir des informations nécessaires à la compréhension de votre traitement et à partir de ce document répondre à vos questions.

Le déroulement du traitement

Vous allez recevoir une chimiothérapie d'une durée de 6 mois. Après une première cure de chimiothérapie légère, vous recevrez 8 cures de chimiothérapie plus fortes toutes les 3 semaines puis probablement des séances de radiothérapie.

Risques potentiels de ce protocole

Ce sont les risques de tous les médicaments anticancéreux. Les divers médicaments utilisés dans ce protocole détruisent les cellules lymphomateuses mais peuvent aussi abîmer les cellules saines. Le traitement est donc responsable de la chute des cheveux, de la baisse des globules blancs, des globules rouges, les plaquettes et de troubles digestifs (vomissements, diarrhée, ulcérations de la bouche). Les complications généralement observées sont transitoires mais leur intensité peut nécessiter des mesures particulières comme une hospitalisation en cas de fièvre. Des transfusions de sang peuvent être nécessaires. Il existe parfois des effets tardifs des médicaments (en particulier un risque de stérilité chez le garçon ou des modifications de l'échographie cardiaque).

Etudes biologiques

Dans le cadre de votre prise en charge, un fragment de tumeur a probablement été congelé à l'occasion de la biopsie initiale. Ce prélèvement n'est actuellement pas utile pour le diagnostic, ni pour le traitement mais peut être utilisé à des fins de recherche si vous donnez votre consentement.

Plusieurs études sont actuellement réalisées pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Ces études cherchent à mieux connaître ces tumeurs, à identifier des facteurs permettant de prédire la réponse à la chimiothérapie et les risques de rechute et à identifier

de nouvelles pistes pour améliorer le traitement. Une des études portera sur la recherche de cellules de la maladie dans le sang et la moelle au diagnostic, pendant le traitement et à la fin du traitement. Ces études feront appel au prélèvement de tumeur congelé mais aussi à des échantillons de sang et de moelle et à des données contenues dans votre dossier médical. Elles seront effectuées à l'hôpital Purpan de Toulouse et pour partie en Angleterre.

La participation à ces études biologiques est facultative et si vous refusez que nous utilisions ces prélèvements, cela ne modifiera en aucun cas votre prise en charge.

Sécurité des patients et respect de l'éthique

Les modalités de cette étude ont été soumises à l'examen du "comité consultatif de Protection des personnes" qui se prêter à des Recherches Biomédicales" de Bicêtre qui a pour mission de vérifier que les conditions requises pour votre sécurité et le respect de ses droits ont été respectés conformément à la loi 88-1138 du 20 Décembre 1988 modifiée. Ce comité a émis un avis "favorable" lors de la séance du 12 octobre 1999.

Respect de la confidentialité

Les informations concernant votre identité et destinées à l'étude des résultats de ce traitement seront tenues confidentielles par votre médecin. Les données vous concernant seront informatisées dans le respect de la loi 78.17 du 6 Janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et utilisées de façon anonyme dans les rapports rendant compte des résultats observés.

Le consentement

La loi française fait obligation de demander votre consentement pour la participation à l'étude, ce qui n'enlève en aucun cas la responsabilité médicale des médecins qui vous soignent. Votre signature est demandée pour confirmer que vous avez été correctement informé de cette étude et que vous acceptez que les données vous concernant fassent l'objet d'un enregistrement. Si vous refusez, cela ne changera pas les conditions générales de votre prise en charge et vous recevrez le traitement utilisé jusqu'à maintenant pour ce type de maladie. Vous pourrez à tout moment décider d'interrompre votre participation à l'étude sans être obligés de vous justifier et sans que les soins qui vous sont prodigués n'en soient altérés.

Votre médecin répondra à toutes les questions que vous désirez lui poser, aussi bien avant la mise en route du traitement qu'au cours de son déroulement. Si pendant le traitement, vous consultez un autre médecin, vous devez lui signaler que vous participez à cette étude pour qu'il puisse contacter le médecin responsable de l'étude en cas de besoin. Vous pourrez avoir accès aux données enregistrées auprès du Dr par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

ALCL99

Consentement de participation (parents)

Père Nom-Prénom

Mère Nom-Prénom

Le Dr m' a proposé que mon enfant participe au protocole ALCL99 pour le traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je voulais concernant la maladie et son traitement. Je connais la possibilité qui m'est réservée de refuser que mon enfant participe à cette étude. J'ai bien compris que je resterai libre à tout instant, de retirer mon consentement. J'en informerai le Docteur qui nous proposera alors le traitement le plus adapté à ces conditions.

Je sais que mon consentement ne décharge pas les médecins de leur responsabilité et que je conserve tous mes droits garantis par la loi.

- J'accepte que mon enfant soit traité selon le protocole ALCL99,
- J'accepte que les prélèvements congelés de la tumeur de mon enfant soient utilisés à des fins de recherche,
- J'accepte que des prélèvements sanguins et médullaires de mon enfant soient utilisés pour les travaux de recherche associés au protocole,
- J'accepte que les données concernant le traitement de mon enfant fassent l'objet d'un enregistrement nominatif informatisé dans un but de recherche clinique.

Fait à

Le

Signature du médecin

Signature des parents

précédée de la mention lu et approuvé

N° de téléphone du médecin :

ALCL99

Consentement de participation (patients)

Nom , Prénom

.....

Le Dr m'a proposé de participer au protocole ALCL99 pour le traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je voulais concernant la maladie et son traitement. Je connais la possibilité qui m'est réservée de refuser de participer à cette étude. J'ai bien compris que je resterai libre à tout instant, de retirer mon consentement. J'en informerai le Docteur qui me proposera alors le traitement le plus adapté à ces conditions.

Je sais que mon consentement ne décharge pas les médecins de leur responsabilité et que je conserve tous mes droits garantis par la loi.

- J'accepte d'être traité selon le protocole ALCL99,
- J'accepte que les prélèvements congelés de ma tumeur soient utilisés à des fins de recherche,
- J'accepte que des prélèvements sanguins et médullaires enfant soient utilisés pour les travaux de recherche associés au protocole,
- J'accepte que les données concernant mon traitement fassent l'objet d'un enregistrement nominatif informatisé dans un but de recherche clinique.

Fait à

Le

Signature du médecin

Signature des parents

précédée de la mention lu et approuvé

N° de téléphone du médecin :

ANNEXE 8 : Bibliographie

1. KADIN ME : Primary Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma : a distinct clinicopathologic entity. *Ann Oncol* 5 : S25-S30, 1994 (suppl 1).
2. HARRIS NL, JAFFE SE, STEIN H, et al : A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84: 1361-1362, 1994.
3. REITER A, SCHRAPPE M, TIEMANN M, et al: Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood: A prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive BFM group studies. *J Clin Oncol* 12: 899-908, 1994.
4. DELSOL G, AL SAATI T, GATTER C et al: Coexpression of epithelial membrane antigen (EMA), Ki-1 and Interleukine-2 receptor by anaplastic large cell lymphomas: diagnostic value in so-called malignant histiocytosis. *Am J Pathol*, 130: 59-70, 1988
5. RIMOKH R, MAGAUD JP, BERGER F, et al : A translocation involving a specific breakpoint (q35) on chromosome 5 is characteristic of anaplastic large cell lymphoma (Ki-1 lymphoma). *Br J Haematol* 71 : 31-36, 1989.
6. LAMANT L, MEGETTO F, AL SAATI T et al: High incidence of the t(2;5) (p23; q35) translocation in anaplastic large cell lymphoma and its lack of detection in Hodgkin's disease. Comparison of cytogenetic analysis, reverse transcriptase-polymerase chain reaction and P-80 immunostaining. *Blood* 87: 284-291, 1996
7. BENNARROCH D, MEGUERIAN-BEDOYAN Z, LAMANT L et al. Alk-positrive lymphoma: asingle disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 91: 2076-84, 1998
8. REITER A, TIEMANN M, SCHRAPPE M et al. A short pulse chemotherapy is an efficient treatment for anaplastic large cell lymphoma of childhood : report of the german-austrian-swiss trial NHL-BFM 90. *Med Ped Oncol*, 1997, 29, 357 (abstract)
9. BRUGIERES L, LE DELEY MC, PACQUEMENT H et al : CD30 positive anaplastic large cell lymphoma in children ; analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood*, 1998, 92, 3591
10. WILLIAMS D, GERRARD M, CARTER R et al. Large cell anaplastic lymphoma (ALCL) – the UK experience. *Med Ped Oncol*, 1997, 29, 435 (abstract).
11. ROSOLEN A, PILLON M, PUTTI MC. Interim results of the first italian protocol for the treatment of pediatric non-hodgkin lymphomas. *Med ped oncol*, 1997, 29, 431 (abstract).
12. ROSOLEN A. Personnal communication
13. LE DELEY MC, REITER A, WILLIAMS D et al. Pronostic factors in childhood anplastic large cell lymphoma : results of the European Intergroup Study. (abstract Lugano 1999)

14. BRUGIERES L, QUARTIER P, LE DELEY MC et al. Relapses of childhood anaplastic large cell lymphoma : treatment results in a series of 41 children - a report from the French Society of Pediatric Oncology. Submitted
15. KAPLAN EL AND MEIER P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 53:457-481, 1958
16. MACHIN D, CAMPBELL M, FAYERS P, PINOL A. Sample size tables for clinical studies. Oxford, Blackwell Science, 1997
17. COX DR: Regression Models and Lifetables. J Roy Stat Soc , Series B. 34:187-220,1972
18. O'BRIEN PC, FLEMING TR. A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics. 35:549-556, 1979
19. LAN KG AND DEMETS DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika. 70:659-663, 1983
20. WALD. A sequential analysis. Wiley, New York, 1947

ANNEXE 9 : Organisation de l'étude

9.1 Type d'étude

L'étude ALCL 99 est une étude internationale qui réunit plusieurs groupes coopérateurs ou nationaux déjà existants. Le "core group" de l'étude associe : l'AIEOP, les groupes BFM autrichien, allemand et suisse, la SFOP, l'UKCCSG, le groupe polonais, la SEOP, la DLSG, la Belgique, le NOPHO-NHL.

D'autres groupes pourront rejoindre cette étude après accord du comité intergroupe.

9.2 Le comité de l'étude (Steering Committee)

Il est constitué par un ou deux oncologues pédiatres de chaque groupe et au moins deux statisticiens.

Ce comité se réunira à la fréquence qu'il jugera nécessaire pour s'assurer du bon déroulement de l'étude.

L'information donnée deux fois par an au comité international comprend :

- Rythme des inclusions, description des causes d'exclusion
- Distribution des malades en fonction des groupes de risque
- Données de toxicité
- Description des événements
- Courbes de survie (survie globale et sans événements) de l'ensemble de la population

Les analyses intermédiaires seront communiquées au comité international sans identification des groupes.

Toutes les décisions scientifiques concernant l'arrêt, la poursuite et les éventuels amendements de l'étude seront prises par le comité international après discussion avec le DMC.

9.3 Data Monitoring Committee

Un comité de surveillance de l'étude (DMC) composé de 4 experts internationaux suivra le déroulement de l'étude sur des bases scientifiques et éthiques.

Le rôle du DMC sera :

1. d'examiner le taux d'inclusion dans l'étude
2. de statuer sur les résultats des analyses intermédiaires, et de la nécessité de poursuivre ou d'interrompre l'étude. Le résultat de ces analyses intermédiaires resteront confidentiels.
3. d'examiner les données de toxicité. Des rapports concernant les données de toxicité seront préparés tous les 6 mois par les statisticiens de l'étude à l'intention du DMC.
4. d'examiner les études réalisées par les autres groupes dans le domaine des lymphomes anaplasiques à grandes cellules
5. d'examiner les amendements proposés par le comité de l'étude avant leur mise en application

9.4 Organisation du protocole

1. Un protocole commun sera utilisé pour l'étude internationale par les groupes nationaux ou coopérateurs. La version finale du protocole en langue anglaise sera au centre UKCCSG. Une version en langue française sera préparée et diffusée aux différents centres SFCE.
2. Le représentant de chaque groupe national sera responsable de la distribution des protocoles dans les différents centres de son pays ou de son groupe.
3. Des addenda peuvent être ajoutés indépendamment par chacun des groupes pour répondre à des besoins locaux, à condition qu'ils ne portent pas sur des points essentiels du protocole international.
4. Après la finalisation du protocole, tout amendement du protocole doit être accepté par l'ensemble des groupes. Le centre statistique de l'UKCCSG, ainsi que les coordinateurs du protocole, produiront une version modifiée du protocole, selon les besoins.

9.5 Fiches d'enregistrement et recueil des données

1. Des fiches communes de recueil de données seront utilisées par les groupes nationaux ou coopérateurs. Chaque groupe national ou coopérateur doit définir un centre responsable de la récupération des fiches. Celles-ci peuvent être envoyées au centre coordinateur de l'étude (IGR) ou enregistrées dans le centre coordinateur national puis envoyées par mail en utilisant un système de codage et un format communs.
2. Chaque centre statistique sera responsable de la distribution des fiches dans les centres de son pays ou de son groupe.

3. Chaque groupe a la possibilité de faire des fiches en plus de celles exigées pour l'étude internationale.
4. Après la finalisation des fiches, des amendements sur ces fiches doivent être acceptés par les 3 groupes nationaux. Le centre coordinateur sera responsable de la production des fiches modifiées.
5. Chaque groupe national ou coopérateur doit récupérer les fiches pour l'enregistrement de ses patients et sera responsable de la qualité des données enregistrées selon les pratiques locales. Les données devront être envoyées au moins tous les 6 mois.
6. Chaque groupe national décidera si l'enregistrement et les 2 randomisations doivent être faits au niveau de leur propre centre coordinateur ou au niveau du centre coordinateur central de l'étude.
7. La base de données internationale sera gérée au niveau de la SFCE :

Département de Biostatistique et d'Epidémiologie
Institut Gustave Roussy
39, rue Camille Desmoulins
(F) 94 805 VILLEJUIF Cedex

9.6 Confidentialité des données

1. L'utilisation des noms pour identifier les patients sur les fiches de recueil des données et sur les bases nationales se fera selon les pratiques nationales.
2. Une identification abrégée du patient sera utilisée pour le des transfert de données et la base centralisée.

9.7 Contrôle de qualité

1. Lors de la réception des fiches par le centre national de statistique, des vérifications logiques et des bornes définies en commun par tous les groupes seront faites sur les données nationales avant transfert vers la base centralisée. Toute modification des programmes de contrôle nécessitera un accord des autres groupes.
2. La vérification de la saisie des données sera faite selon les pratiques nationales en cours. Des contrôles de la saisie de données pourront être faits de temps en temps entre les centres statistiques sur des échantillons de fiches.
3. Des erreurs notées dans la base centralisée après réception des données d'un groupe seront signalées au centre statistique du groupe.

9.8 Analyse des données et surveillance

1. Les résultats des analyses intermédiaires sur l'évolution et les toxicités seront envoyées à un comité de surveillance de l'étude [data monitoring committee (DMC)], indépendant et international, comme programmé par le protocole. Ce comité pourra recommander un arrêt prématuré, une poursuite ou un élargissement de l'étude au comité international de l'étude.
2. Les rapports sur la survie globale préparés par les centres coordinateurs nationaux pourront circuler localement après avoir été soumis au DMC. Aucune autre publication ne sera autorisée.

9.9 Evénements indésirables

1. Tout événement indésirable (décès non lié à l'évolution de la maladie ou toxicité grade IV extra-hématologique en dehors des mucites) sera immédiatement rapporté par le centre de traitement au centre national qui informera les autres groupes participants.
2. Les critères de toxicité sont les mêmes pour tous les groupes et figurent en annexe 4

9.10 Relecture des documents histologiques

1. Dans tous les cas, le diagnostic est basé sur les observations du pathologiste local mais les lames doivent être revues pour tous les malades par l'un des pathologistes du panel .
2. Les cas ne remplissant pas les critères immuno-phénotypiques classiques (CD30+, EMA+, NPM-ALK+ , immunophénotype T ou nul) doivent être revus par le pathologiste de référence pour le pays avant la deuxième randomisation.
3. Les cas atypiques en particulier ceux avec un immunophénotype atypique devront être revus par l'ensemble du panel des pathologistes.
4. Les données d'anatomo-pathologie de chaque groupe national seront discutées lors des réunions du panel international dont la fréquence sera décidée en fonction des besoins.

9.11 Consentement des patients

1. Le protocole devra être soumis aux comités d'éthique locaux selon les règles en vigueur dans chaque pays
2. Les documents d'information et de consentement des patients pourront être établis par chaque groupe national.

9.12 Membres du comité coordinateur

- **BFM. Germany (Berlin-Frankfurt-Münster group)**

	Oncologue pédiatre	Data-management	Pathologist	Statisticien
Nom	Alfred Reiter		Markus Tiemann Pr Parwaaresch	Martin Zimmermann
Adresse	Justus Liebig University - Klinikum Dpt of Pediatric Hematology and Oncology Feulgenstr.12 D-35385 Gießen	Justus Liebig University - Klinikum Dpt of Pediatric Hematology and Oncology Feulgenstr.12 D-35385 Gießen	Institut für Hämatopathologie der Christian - Albrechts- Universitata zu Kiel Niemannsweg 11 24105 Kiel	Medizinische Hochschule Hannover Kinderheilkunde IV Carl-Neuberg-str.1 D-30625 Hannover
Tel	00 49 641 9943 420	00 49 641 9943 420	00 49 431 597 34 25	00 49 511 532 3764
Fax	00 49 641 9943 429	00 49 641 9943 429	00 49 431 597 34 26	00 49 511 532 9029
Email	alfred.reiter@paediat.m ed.uni-giessen.de	alfred.reiter@paediat.m ed.uni-giessen.de	mtiemann@path.uni- kiel.de	<a href="mailto:Zimmermann.martin@m
h-hannover.de">Zimmermann.martin@m h-hannover.de

- **BFM. Austria**

	Oncologue pédiatre	Data-management	Pathologist	Statisticien
Nom	Georg Mann	Jeanine Regelsberger	Ingrid Simonitsch	Ulrike Potschger
Adresse	St Anna Kinderspital Kinderspitalg.6 A-1090 WIEN	St Anna Kinderspital Dokumentation Kinderspitalg.6 A-1090 WIEN	Klinisches Institut. F. Klinische Pathologie Währinger Gürtel 18-20, A-1090 WIEN	St Anna Kinderspital Dokumentation Kinderspitalg.6 A-1090 WIEN
Tel	00 43 1 401 70 250	00 43 1 401 70 478	00 43 1 400 36 50	00 43 1 401 70 477
Fax	00 43 1 401 70 70	00 43 1 401 70 430	00 43 1 405 34 02	00 43 1 401 70 430
Email	mann@ccri.univie.ac.at	regelberger@ccri.univie .ac.at		<a href="mailto:poetschger@ccri.univie.
ac.at">poetschger@ccri.univie. ac.at

- **BFM. Switzerland**

	Oncologue pédiatre
Nom	Dr. Felix Niggli
Adresse	Universitäts-Kinderklinik Steinwiesstrasse 75 CH - 8032 Zürich
Tel	00 41-1-266 78 23
Fax	00 41-1-266 71 71
Email	felix.niggli@kispi.unizh.ch

- **SFCE (Société Française des cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent)**

	Oncologue pédiatre	Data-management	Pathologist	Statisticien
Nom	Laurence Brugières	Nathalie Bouvet-Forteau	Georges Delsol	Marie-Cécile Le Deley
Adresse	Dépt de Pédiatrie Institut Gustave Roussy 39 rue C. Desmoulins 94 805 Villejuif Cedex	Dépt de Biostatistiques Institut Gustave Roussy 39 rue C. Desmoulins 94 805 Villejuif Cedex	Lab. d'anatomo- pathologie Hôpital Purpan Place du Dr Baylac 31059 Toulouse	Dépt de Biostatistiques Institut Gustave Roussy 39 rue C. Desmoulins 94 805 Villejuif Cedex
tel	00 33 1 42 11 41 89	00 33 1 42 11 41 42	00 33 5 61 77 21 01	00 33 1 42 11 54 44
fax	00 33 1 42 11 52 75	00 33 1 42 11 52 07	00 33 5 61 77 76 03	00 33 1 42 11 52 07
e.mail	brugiere@igr.fr	bouvet@igr.fr		le_deley@igr.fr

- **Pologne (Polish Paediatric Leukemia/Lymphoma Study Group)**

	Oncologue pédiatre	Data-management	Pathologist
Nom	Janina Boguslawska-Jaworska		M. Jelen
Adresse	Dept. Of Children's Oncology & Haematology ul. Bujwida 44 50 345 Wroclaw		Dept. Pathology University of Medicine, ul. Marcinkoskiego 1, Wroclaw
tel	00 48 71 328 20 40		00 48 713 209 962
fax	00 48 71 328 20 40		00 48 713 281 029
e.mail	bjb@pedhemat.am.wroc.pl		

- **UKCCSG (United Kingdom Children's Cancer Study Group)**

	Oncologue pédiatre	Data-management	Pathologist	Statisticien
Nom	Denise Williams	Rachel Hobson	Keith Mac Carthy	John Imeson
Adresse	Addenbrooke's NHS Trust Children's Service Box n°181 Hills Road Cambridge CB2 2 QQ	United Kingdom Children's Cancer Study Group 22-28 Princes Road West Leicester LE1 6TP	Dept. of Histopathology Gloucestershire Royal Hospital Great Western Road Gloucester	United Kingdom Children's Cancer Study Group 22-28 Princes Road West Leicester LE1 6TP
tel	00 44 1 223 216878	00 44 1 162 525413	00 44 1 452 395262	00 44 1 162 525410
fax	00 44 1 223 216966	00 44 1 162 523281	00 44 1 452 395285	00 44 1 162 523281
e.mail	d.m.williams@medschl. cam.ac.uk	rg16@le.ac.uk		tjm8@le.ac.uk

- **AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica)**

	Oncologue pédiatre	Data-management	Pathologist
Nom	Angelo Rosolen	Marta Pillon	Emanuele d'Amore
Adresse	Clinica di Oncoematologia Pediatria Università di Padova Via Giustiniani 3 35128 – Padova	Clinica di Oncoematologia Pediatria Università di Padova Via Giustiniani 3 35128 - Padova	Istituto di Anatomia Patologica Università di Padova Via Gabelli 61 35121 Padova
tel	00 39 049 821 3579	00 39 049 821 3579	00 39 049 827 2253
fax	00 39 049 821 3510	00 39 049 821 3510	00 39 049 827 2263
e.mail	Rosolen@child.pedi.unipd.it	pillon@child.pedi.unipd.it	eda@ux1.unipd.it

- ***NOPHO-NHL pour le groupe scandinave***

	Oncologue pédiatre	Pediatric oncologist	Data-management
Nom	Olle Bjork	Ildiko Marky	Dr Goran Gustavsson
Adresse	Pediatric Cancer Unit Astrid Lindgrens Childrens Hosp. Karolinska Hosp. 17 176 Stockholm Sweden	Dept. of Oncology & Haematology Inst Paediatrics Göteborg University Smorslotts g. 141685 Göteborg Sweden	Pediatric Cancer Research Unit Astrid Lindgrens Childrens Hosp. Karolinska Hosp. 17 176 Stockholm Sweden
tel	00 46 8 51774717 or 2870	00 46 31 3434663	00 46 8 51772870
fax	00 46 8 51773283	00 46 31 843010	00 46 8 51 773184
e.mail		ildiko.marky@pediat.gu.se	Goran.

- ***SEOP (Espagne)***

	Oncologue pédiatre	Data-management	Pathologist
Nom	Rafaël Delgado		Maximo Fraga
Adresse	Dept. De Pediatria Hospital Clinic Universitaire Blasco Ibanez 17 46010 Valencia		
tel	00 34 6 3862624		
fax	00 34 6 3864815		
e.mail	Rafael.Fdez-delgado@uv.es		

- ***Belgique***

	Oncologue pédiatre	Data-management	Pathologist
Nom	Anne Uyttebroeck		
Adresse	Department of Paediatrics O. Z. Gasthuisberg Herestraat 49 3000 Leuven		
tel	00 32 16 34 38 41		
fax	00 32 16 34 38 42		
e.mail	Uyttebroeck@uz.kuleuven.ac.be		

- ***DCLSG (Dutch Childhood Leukemia Study Group)***

	Oncologue pédiatre	Data-management/Statistician	Pathologist
Nom	Inge Apple	Fransje van Weerden	Pr S Poppema
Adresse	Sophia Children's Hospital Department of Pediatrics Dr. Molewaterplein 60 3015 GJ Rotterdam		
tel	00 31 10 4636691 (4636363)		
fax	00 31 10 463 6801		
e.mail	appel@algkg.azr.nl	snwlk@wxs.nl	

- **JPLSG (Japon)**

	Oncologue pédiatre	Data-management	Pathologist
Nom	Dr Horibe	Yukiko Okabe	
Adresse	Dt of Pediatrics, Nagoya National Hospital 4-1-1 Sannomaru, Naka-ku, Nagoya 460-0001 JAPAN	JPLSG DATA CENTER 4-1-1 Sannomaru Nagoya 460-0001	
tel	+81-52-951-1111	+81-52-951-1111	
fax	+81-52-963-5503		
e.mail	horibek@nnh.hosp.go.jp	Nsgdata4@nnh.hosp.go.jp	