HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique

Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte

Mars 2012

Ce document s'inscrit dans un double dispositif :

HAS La mise en œuvre de parcours de soins de qualité pour l'ensemble des ALD

Élaborer pour chaque maladie 3 documents complémentaires et cohérents : un guide pour le médecin traitant, une liste d'actes et de prestations support du protocole de soins ALD et un guide patient.

La mise en œuvre du plan cancer 2009-2013

Mesure 18
Personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant.

Action 18.2
Conforter la fonction de proximité du médecin traitant pendant la phase thérapeutique aiguë et lors de la période de surveillance

Ce guide médecin est téléchargeable sur
www.has-sante.fr et www.e-cancer.fr

Haute Autorité de Santé
Service documentation - information des publics
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 – Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Institut National du Cancer
52 avenue André Morizet - 92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. :+33 (0)1 41 10 50 00 – Fax :+33 (0)1 41 10 50 20

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en mars 2012.
© Haute Autorité de Santé – 2012

Sommaire

Liste des abréviations 4

Objectifs et méthode 5

Points clés 6

1. Introduction 9

2. Diagnostic et bilan initial 12

3. Prise en charge thérapeutique 19

4. Suivi après traitement 28

5. Formes histologiques justifiant une approche particulière 32

6. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers 33

Annexe 1. Liste des participants 37

Annexe 2. Liste des principales formes histologiques des lymphomes 40

Annexe 3. Index pronostiques 41

Annexe 4. Prescription – encadrement réglementaire 43

Annexe 5. Prise en charge de la douleur 44

Références 45

Liste des abréviations

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CRP	Protéine C-réactive
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
EBV	Virus d'Epstein-Barr
DFG	Débit de filtration glomérulaire
FDG	Fluorodésoxyglucose
FLIPI	Index pronostique international des lymphomes folliculaires
GELF	Groupe d'étude des lymphomes folliculaires
GT	Glutamyl transpeptidase
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HTLV	Virus de la leucémie T humaine
INCa	Institut National du Cancer
IPI	Index pronostique international
IRM	Imagerie par résonance magnétique (ou remnographie)
LAP	Liste des actes et prestations
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LDH	Lactate déshydrogénase
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAL	Phosphatases alcalines
PPS	Programme personnalisé de soins
PTT	Protocole thérapeutique temporaire
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SSR	(Service de) soins de suite et de réadaptation
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons (ou TEP-scanner)
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Objectifs et méthode

L'objectif de ce guide adressé aux médecins traitants (loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie) est d'expliciter la prise en charge optimale et le parcours de soins **des patients adultes admis en ALD pour un lymphome non hodgkinien (LNH).**

Ce document propose une révision du guide publié en 2009. Son contenu a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire avec l'appui d'un groupe de lecture en conformité avec la méthode HAS[1].

Il repose sur les recommandations pour la pratique clinique ou les conférences de consensus disponibles publiées depuis la précédente parution, secondairement complétées par des avis d'experts lorsque les données sont manquantes. Les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Afssaps.

Un guide ne peut pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Les principales recommandations nationales et internationales utilisées sont reportées dans les « références».

[1] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_458877/methode-d-elaboration-des-guides-d-affections-de-longue-duree-ald-a-destination-des-medecins-et-des-listes-des-actes-et-prestations

Points clés

1. Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes. Plus fréquents chez la personne de plus de 60 ans, ils peuvent cependant toucher tous les âges. Leur pronostic global est très variable selon les différentes formes histologiques. De nombreuses guérisons sont aujourd'hui possibles.
2. Les LNH se présentent le plus souvent avec une atteinte ganglionnaire. Mais dans 40 % des cas, il existe une atteinte extra-ganglionnaire, associée ou isolée. Il peut s'agir notamment d'une atteinte digestive, cutanée, ORL, testiculaire ou cérébrale.
3. Le diagnostic de LNH doit être évoqué devant :
   a. des adénopathies superficielles persistantes, généralement non douloureuses et non inflammatoires, quelle que soit leur localisation ;
   b. une hépatomégalie ou une splénomégalie en dehors d'un contexte connu ;
   c. la découverte d'adénopathie(s) profonde(s), fortuite ou devant des signes compressifs ;
   d. des signes généraux : amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes profuses ;
   e. un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué, parfois une anomalie de l'hémogramme : cytopénie, hyperlymphocytose, etc. ;
   f. des manifestations cliniques extra-ganglionnaires en rapport avec la localisation du LNH au niveau d'un site spécifique (gastrique, cutané, cérébral,…).
4. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie du site atteint.
5. Du fait de la corticosensibilité des LNH, toute corticothérapie peut modifier l'aspect anatomopathologique et de l'imagerie métabolique TEP au fluorodésoxyglucose (FDG). Devant une adénopathie d'origine inconnue, sauf urgence compressive, il est recommandé de ne pas prescrire des corticoïdes avant toute biopsie.
6. Le bilan standard d'imagerie comprend une tomodensitométrie thoracique, abdominale et pelvienne, avec mesure des lésions tumorales cibles qui servira de référence initiale pour l'évaluation ultérieure de la réponse au traitement, ainsi qu'une TEP-scanner au FDG pour les LNH B diffus à grandes cellules (agressifs).

7. On distingue, au sein des LNH, les formes « agressives » des formes « indolentes », caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents qui guident l'approche thérapeutique (voir tableau page suivante).
8. Le traitement de référence des LNH agressifs repose sur une chimiothérapie, généralement associée à un anticorps monoclonal, dont le protocole d'administration dépend du type de lymphome et de son stade. Pour les LNH indolents, une abstention thérapeutique avec surveillance régulière peut être indiquée chez les patients asymptomatiques et avec une faible masse tumorale. Si un traitement est proposé, il s'agit d'une immunochimiothérapie en première intention
9. Le suivi du LNH repose sur l'examen clinique, la biologie et l'imagerie. Il est assuré par l'équipe référente du traitement, en lien étroit avec le médecin traitant.
10. La récidive peut être ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, quel que soit le site initialement atteint. Tout élément clinique inhabituel et persistant doit faire évoquer et rechercher une rechute. Le patient doit être informé des signes cliniques faisant suspecter une évolution de la maladie et devant l'amener à consulter.

	LNH agressifs	LNH indolents
Fréquence	50 à 60 % des LNH	40 à 50 % des LNH
Histologie la plus fréquente	Lymphome diffus à grandes cellules B (environ 60 %)	Lymphome folliculaire (environ 80 %)
Présentation	Symptomatique	Pauci symptomatique
Installation	Rapide (en quelques semaines)	Lentement progressive (habituellement plusieurs mois, voire plusieurs années)
Évolution	Sans traitement : rapidement péjorative	Lente Possibilité de transformation en forme agressive
Traitement	Instauration dès le diagnostic d'une chimiothérapie +/- immunothérapie en première intention	Une abstention thérapeutique avec surveillance peut être initialement proposée chez les patients asymptomatiques et avec une faible masse tumorale Immunochimiothérapie en première intention
Réponse au traitement	Possibilité de guérison complète pour de nombreux patients	Rémissions Rechutes relativement fréquentes, avec résistance au traitement au fur et à mesure des poussées évolutives

1. Introduction

Épidémiologie

En 2010, en France, environ 10 800 nouveaux cas de lymphome non hodgkinien (LNH) auraient été diagnostiqués[2]. Les LNH représentent 3 % de l'ensemble des cancers et se situent au 7e rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au 6e rang chez la femme.
L'incidence augmente notablement après l'âge de 65 ans, mais les LNH s'observent à tout âge, y compris chez l'enfant et l'adolescent. Les aspects spécifiques de la prise en charge pédiatrique ne sont pas traités dans ce guide. Chez l'adulte, il existe une légère prédominance masculine (54 % des cas).
L'âge médian lors du diagnostic est globalement de 64 ans chez l'homme et de 70 ans chez la femme. Il varie selon les types histologiques, certains pouvant présenter des pics d'incidence chez l'adulte jeune ou l'enfant (lymphome de Burkitt par exemple).
Le pronostic global est très variable selon les différentes formes histologiques. Par exemple, pour les deux formes histologiques les plus fréquentes, la survie relative à 5 ans se situe aux alentours de 50 % pour les lymphomes diffus à grandes cellules B et de 76 % pour les lymphomes folliculaires[3].
3 700 décès annuels, dont 54 % chez l'homme, leur sont imputables, ce qui représente 2,5 % des décès par cancer.

Définitions et histoire naturelle

Les LNH se développent à partir de cellules lymphoïdes de lignées B (85 % des cas) ou plus rarement T (15 % des cas).
Bien que présentant des caractéristiques communes, ils regroupent de nombreuses entités différentes, en particulier aux plans clinique, histologique, évolutif, pronostique et thérapeutique.
Les LNH se présentent le plus souvent avec une atteinte ganglionnaire. Mais dans 40 % des cas, il existe une atteinte extra-ganglionnaire, associée ou isolée. Il peut s'agir notamment d'une atteinte digestive, cutanée, ORL, testiculaire ou cérébrale.

[2] Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Disponible sur le site Internet de l'Institut de veille sanitaire (InVS) : http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/default.htm
[3] Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux http://www.e-cancer.fr/les-soins/4211-survie-des-patients-atteints-de-cancers-en-france-linca-dresse-un-etat-des-lieux

On distingue, au sein des LNH, les formes « agressives » des formes « indolentes », caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents, qui guident l'approche thérapeutique :

- Les lymphomes agressifs (de haut grade de malignité) représentent 50 à 60 % des LNH et sont caractérisés par leur présentation plus symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Ils requièrent une prise en charge thérapeutique dès leur diagnostic, car en l'absence de traitement leur pronostic est rapidement défavorable. En revanche, une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas.
- Les lymphomes indolents (de faible grade de malignité) représentent 40 à 50 % des LNH et sont de présentation paucisymptomatique et de développement lentement progressif (habituellement plusieurs mois voire plusieurs années). La prise en charge initiale peut reposer sur une stratégie de surveillance car le pronostic à long terme des formes d'évolution indolente ne semble pas dépendre de la précocité du traitement. Lorsqu'un traitement est instauré, il peut conduire à une rémission de la maladie. Les rechutes sont fréquentes mais l'amélioration récente du pronostic confère à de nombreux patients une survie proche de celle de sujets indemnes, notamment si le diagnostic est porté après la tranche d'âge 60-65 ans. Un lymphome indolent peut se transformer en lymphome agressif (15 à 40 % des cas selon l'histologie initiale).

L'agressivité clinique est corrélée au diagnostic histologique du lymphome.

Les formes histologiques les plus fréquentes sont :

- pour les LNH agressifs : le lymphome diffus à grandes cellules B (environ 60 % des formes agressives) ;
- pour les LNH indolents : le lymphome folliculaire, toujours de type B (environ 80 % des formes indolentes).

Une liste des principales formes histologiques des lymphomes est proposée en *annexe 2*.

Le bilan initial, la stratégie thérapeutique et le suivi peuvent être spécifiques à chaque forme histologique. Néanmoins, la prise en charge du lymphome diffus à grandes cellules B peut être considérée comme représentative de celle d'une majorité des formes agressives.

Il en est de même pour la prise en charge du lymphome folliculaire, considérée comme représentative de celle d'une majorité des formes indolentes.

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque mis en évidence sont :

- les infections chroniques
  - virales : notamment VIH, hépatite C, virus Epstein-Barr (EBV),
  - bactériennes : notamment inflammation gastrique chronique due à *Helicobacter pylori* ;
- l'immunodépression chronique (médicaments immunosuppresseurs notamment dans un contexte de greffe d'organe, maladie auto-immune) ;
- l'exposition à des substances particulières (par exemple : dioxine, pesticides agricoles) ;
- les antécédents de chimiothérapie (agents alkylants).

Sauf exception, les LNH ne sont pas, à ce jour, reconnus comme une maladie professionnelle.

N.B.

La prise en charge du lymphome de Hodgkin n'est pas traitée dans ce document. Un guide ALD 30 spécifique lui est consacré (parution en 2012). Ce lymphome survient le plus souvent chez un sujet jeune (15-30 ans) avec un second pic d'incidence après 60 ans. La présentation la plus classique est l'atteinte cervicale et médiastinale. L'atteinte extra-ganglionnaire est rare. Le lymphome de Hodgkin a globalement un meilleur pronostic que les LNH.

2. Diagnostic et bilan initial

2.1 Circonstances de découverte

Le diagnostic de LNH doit être évoqué devant :

- des adénopathies superficielles persistantes, généralement non douloureuses et non inflammatoires, quelle que soit leur localisation ;
- une hépatomégalie ou une splénomégalie en dehors d'un contexte connu (hépatopathie, cirrhose par exemple) ;
- la découverte d'adénopathie(s) profonde(s), fortuite ou devant des signes compressifs ;
- des signes généraux : amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes profuses ;
- un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué, parfois une anomalie de l'hémogramme : cytopénie, hyperlymphocytose, etc. ;
- des manifestations cliniques extra-ganglionnaires en rapport avec la localisation du LNH au niveau d'un site spécifique (gastrique, cutané, cérébral, etc.).

La présentation clinique initiale ne permet généralement pas de distinguer *a priori* les formes indolentes des formes agressives. La distinction repose sur les résultats de l'examen histologique.

2.2 Démarche diagnostique

► Interrogatoire

L'interrogatoire recherche en particulier des signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes), des antécédents personnels ou familiaux d'hémopathie, une exposition à des substances particulières (par exemple : dioxine, pesticides agricoles) ou un risque d'infection virale (VIH, hépatites B et C).

► Examen clinique

L'examen clinique comporte notamment un examen soigneux des aires ganglionnaires superficielles, avec mesure des lésions accessibles, la recherche d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie.

Des localisations extra-ganglionnaires doivent également être recherchées, notamment cutanées, ORL, neurologiques, digestives ou testiculaires (symptomatologie classique d'organe).

► Biologie

Avant toute biopsie d'un ganglion persistant, il est nécessaire d'effectuer les examens permettant d'identifier une maladie infectieuse ou systémique causale.

Un **hémogramme** est réalisé à la recherche d'une lymphocytose > 4 Giga/L[4] ou de cellules lymphoïdes atypiques circulantes même en l'absence d'hyperlymphocytose.

En cas d'hyperlymphocytose, un **frottis sanguin** permet d'orienter le diagnostic.

Il sera suivi le cas échéant d'un **immunophénotypage** qui permettra de poser facilement le diagnostic de certains lymphomes avec dissémination sanguine.

Le contexte clinique reste le plus important pour orienter le diagnostic.

À ce stade de la prise en charge, un avis hématologique est nécessaire rapidement.

2.3 Confirmation du diagnostic : examen anatomopathologique

Le diagnostic de lymphome repose sur l'analyse histologique d'une biopsie du site atteint.

Si le diagnostic de lymphome est fortement suspecté, il est préférable que cette biopsie soit organisée par l'hématologue ou l'oncologue.

Du fait de la corticosensibilité des LNH, toute corticothérapie peut modifier l'aspect anatomopathologique et de l'imagerie métabolique TEP au fluorodésoxyglucose (FDG). **Devant une adénopathie d'origine inconnue, sauf urgence compressive, il est recommandé de ne pas prescrire des corticoïdes avant toute biopsie.**

La qualité du prélèvement est essentielle pour permettre les analyses complémentaires (immuno-histochimique, et si besoin, cytogénétique, immunophénotypique et de génétique moléculaire). Elle conditionne les résultats de l'analyse histologique et donc l'appréciation pronostique et les décisions thérapeutiques qui en découlent.

[4] 4 000/mm^3

En cas d'exérèse chirurgicale d'un ganglion à visée diagnostique (une simple biopsie ne suffit pas), cette exérèse doit être totale afin de permettre l'analyse architecturale du ganglion. La cytoponction à l'aiguille fine constitue une alternative possible réservée à un contexte d'urgence. En milieu spécialisé, elle peut fournir une orientation utile et rapide (maladie de Hodgkin ou LNH, métastase, orientation pour examens complémentaires, etc.). Il n'y a pas d'indication à une exérèse ganglionnaire élargie (curage ganglionnaire).

La congélation rapide de tissu tumoral est hautement souhaitable, elle permet des études complémentaires différées si nécessaire.

La conclusion du compte rendu anatomopathologique doit se référer à l'actuelle classification internationale 2008 de l'OMS des hémopathies malignes. Une liste des principales formes histologiques des lymphomes est proposée en a*nnexe 2*.

Une deuxième lecture par un pathologiste spécialisé dans les lymphomes doit être envisagée[5], compte tenu des problèmes diagnostiques posés par l'extrême diversité des lymphomes et pouvant impacter la prise en charge thérapeutique.

2.4 Bilan d'extension

Le bilan d'extension de la maladie est nécessaire pour décider du traitement et permet également de déterminer le pronostic de la maladie. Il débute par l'examen clinique, puis repose sur la biologie et l'imagerie.

► Biologie

- biopsie ostéomédullaire, généralement complétée par un myélogramme (recherche d'une atteinte médullaire) ;
- ponction lombaire éventuelle avec analyse cytologique et biochimique du LCR (recherche d'une atteinte méningée pour certains lymphomes agressifs).

Marqueurs tumoraux

Aucun dosage de marqueur tumoral n'est recommandé.

► Imagerie

L'imagerie est essentielle pour déterminer le stade du LNH.

[5] À cet effet, un réseau national de référence anatomopathologique, LYMPHOPATH, a été mis en place par l'INCa et la DGOS (Direction générale de l'offre de soins).

Examens systématiques :

- tomodensitométrie (TDM) thoracique, abdominale et pelvienne, avec mesure des lésions tumorales cibles qui servira de référence initiale pour l'évaluation de la réponse au traitement ;
- TEP-scanner au FDG : pour les LNH B diffus à grandes cellules (agressifs).

Selon les cas :

- Radiographie thoracique et échographie abdomino-pelvienne : selon les circonstances, elles peuvent être proposées comme alternative à la tomodensitométrie ;
- TEP-scanner au FDG : du fait de sa sensibilité, cet examen présente un intérêt particulier, discuté pour les autres types histologiques au cas par cas par l'équipe spécialisée ;
- IRM : elle peut être utilisée dans certaines localisations (osseuses rachidiennes et du système nerveux central en particulier).

2.5 Bilan préthérapeutique

► Biologie

Examens systématiques :

- ionogramme sanguin, uricémie, calcémie, phosphorémie, (notamment à la recherche d'un syndrome de lyse spontanée) ;
- CRP ;
- électrophorèse des protéines, suivie, en cas d'anomalie, d'une immunofixation ;
- créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) ;
- taux sérique de LDH ;
- évaluation de la fonction hépatique (transaminases, PAL, bilirubine directe et indirecte, gamma GT) ;
- sérologies hépatites B et C, VIH (à la recherche d'un terrain favorisant et nécessitant une prise en charge spécifique) ;
- test de grossesse chez une femme en âge de procréer.

Examens à faire selon les cas :

- dosage de la bêta-2-microglobuline (lymphomes folliculaires en particulier) ;
- charge virale EBV, sérologies HTLV1 et 2 (lymphomes T) ;

- sérologie *Helicobacter pylori* (lymphomes gastriques, surtout si histologie négative pour la bactérie) ;
- dosage des immunoglobulines ;
- pour les patients ayant une cicatrice sérologique d'hépatite B non vaccinale (Ac anti-HBc+ isolés) ou un portage B (AgHBs+), évaluation de la charge virale et traitement prophylactique anti viral (entecavir ou tenofovir), particulièrement si une prescription de rituximab associé à une chimiothérapie est envisagée.

► Préservation de la fertilité

Selon le traitement envisagé, une stérilité (transitoire ou définitive) peut survenir.

Chez l'homme, en particulier le sujet jeune, une consultation dans une structure assurant la conservation des gamètes et tissus germinaux à usage autologue doit être proposée. Selon le souhait du patient, elle doit avoir lieu, avant la mise en place du traitement, en vue d'une cryoconservation de sperme.

Chez la femme en âge de procréer, la prise d'un traitement hormonal pendant le traitement est nécessaire pour préserver la fonction ovarienne (ainsi qu'à titre contraceptif). Les techniques de conservation par congélation de tissu ovarien suivie de réimplantation sont encore expérimentales. Elles peuvent être discutées selon le schéma thérapeutique envisagé.

► Autres examens selon les cas

- endoscopie en présence de point d'appel ORL, bronchique, digestif ou urologique ;
- biopsie cutanée en présence de point d'appel dermatologique ;
- évaluation de la fonction cardiaque (ECG, exploration de la fonction ventriculaire gauche par échographie ou scintigraphie) selon les traitements systémiques envisagés (anthracyclines) ;
- évaluation de la fonction respiratoire (EFR incluant gaz du sang) en cas d'antécédents respiratoires ;
- évaluation gériatrique (test neuropsychologique, bilan nutritionnel, évaluation sociale) ;
- examen et soins dentaires avant traitement.

Un avis spécialisé en cas d'infection par le VIH, d'hépatite B ou C permet d'adapter la prise en charge du patient.

2.6 Classifications

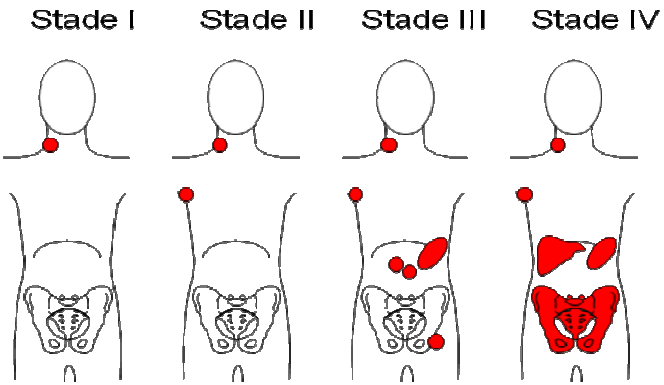
2.6.1 Classification d'Ann Arbor

L'étendue de la maladie est appréciée selon la **classification d'Ann Arbor[6] :**

stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous-diaphragmatique
stade II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
stade IV	Atteinte viscérale à distance d'un groupe ganglionnaire (médullaire, hépatique, pulmonaire...)

Le stade d'Ann Arbor est complété de :

- la lettre A : en l'absence de signes généraux d'évolutivité (fièvre, hypersudation nocturne, amaigrissement de plus de 10 %) ;
- la lettre B : si présence d'au moins un signe général ;
- la lettre E : si atteinte extra-ganglionnaire contiguë à une atteinte ganglionnaire.



[6] Excepté pour les lymphomes cutanés (rares) qui ont une classification d'extension spécifique

2.6.2 Index pronostiques

Le bilan d'extension et la classification d'Ann Arbor permettent le calcul d'index pronostiques.

► LNH agressifs

Le pronostic d'un LNH diffus à grandes cellules B est apprécié selon le **score IPI**[7], défini selon le stade d'Ann Arbor, l'âge et l'état général du patient[8], le taux sérique de LDH et le nombre d'atteintes extra-ganglionnaires.

► LNH indolents

Le **score FLIPI**[9] peut être utilisé comme index pronostique des lymphomes folliculaires. Il tient compte de l'âge du patient, du taux sérique de LDH, de l'hémoglobinémie, du stade d'Ann Arbor et du nombre d'aires ganglionnaires atteintes. D'autres classifications pronostiques peuvent être utilisées : FLIPI 2, critères du GELF. Elles sont présentées en annexe 3.

[7] Index pronostique international, présenté en annexe 3
[8] Score de performance présenté en annexe 3
[9] Index pronostique international des lymphomes folliculaires, présenté en annexe 3

3. Prise en charge thérapeutique

3.1 Stratégies thérapeutiques

La stratégie thérapeutique est définie, en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cet avis est présenté au patient au cours d'une consultation d'annonce et fait l'objet d'un accord. L'ensemble de ces éléments est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient[10] et adressé au médecin traitant.

Au cours du traitement, une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés (cf. chapitre « Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers »). Il est nécessaire de préserver la qualité de vie et de proposer un soutien au patient et à son entourage (choix d'une personne de confiance, possibilité de rédiger des directives anticipées[11], etc.).

Les patients doivent être informés de toutes les options thérapeutiques disponibles dans leur situation, des bénéfices attendus, des risques et effets indésirables potentiels, ainsi que de la possibilité et des modalités de participation à un essai clinique.

Les options thérapeutiques sont définies en fonction notamment de l'histologie, du stade de la maladie, de l'état général et de l'avis du patient.

Tout patient âgé de plus de 75 ans devrait bénéficier d'une évaluation gériatrique avant la présentation de son dossier en RCP afin de conduire le traitement le plus adapté.

En cas d'infection virale par le VIH, d'hépatite B ou C, la prise en charge du patient doit impliquer les spécialistes concernés.

La prise en charge thérapeutique dépend de l'agressivité clinique du LNH, elle-même corrélée à l'histologie :
- les lymphomes agressifs dont l'évolution est rapide mais qui sont accessibles à un traitement curatif ;
- les lymphomes indolents qui évoluent le plus souvent lentement mais sont difficilement curables. Ils peuvent évoluer vers une forme agressive.

[10] Voir 6. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers
[11] Loi n°2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie

3.1.1 Lymphomes non hodgkiniens agressifs

La prise en charge du lymphome diffus à grandes cellules B (60 % des formes agressives ; 30 à 40 % de l'ensemble des LNH) peut être considérée comme représentative de celle d'une majorité des formes de LNH agressifs.

Les LNH agressifs nécessitent l'introduction d'un traitement quel que soit leur stade au moment du diagnostic.

Les options thérapeutiques comprennent :

- la chimiothérapie ;
- l'immunothérapie ;
- la radiothérapie ;
- la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le traitement de référence repose sur une immunochimiothérapie de première intention. Elle associe 6 à 8 cycles d'une polychimiothérapie (habituellement de type CHOP[12]) à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), chaque cycle est séparé de 2 à 4 semaines. Le schéma d'administration peut être adapté selon le score IPI du patient et l'état général de celui-ci.

Pour les lymphomes T, le traitement est basé sur une polychimiothérapie de type CHOP.

Une radiothérapie peut être proposée dans certains cas discutés en RCP. Elle a pour but d'augmenter le taux de contrôle local, plus rarement régional.

L'évaluation de la réponse au traitement est réalisée dès les premiers cycles. Elle est comparative avec les examens du bilan initial (examen clinique, tomodensitométrie et éventuellement TEP-scanner au FDG) et permet d'ajuster précocement la thérapeutique. En l'absence de réponse, un protocole de deuxième ligne sera proposé sans attendre la fin du schéma initial.

La prophylaxie des rechutes neuroméningées doit être discutée en RCP chez les patients présentant des localisations spécifiques à haut risque (sinus, palais, masses paravertébrales, moelle osseuse, testis, sein et ovaire) mais également chez les patients ayant un score IPI[13] élevé. Elle

[12] Protocole CHOP : cyclophosphamide, adriamycine, vincristine et prednisone
[13] Voir annexe 3

repose habituellement sur une injection intrathécale de méthotrexate lors des 4 premiers cycles de chimiothérapie.

Une intensification de traitement par une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est indiquée chez les patients de mauvais pronostic (en fonction de l'âge).

3.1.2 Lymphomes non hodgkiniens indolents

La prise en charge du lymphome folliculaire (80 % des formes indolentes ; 25 à 30 % de l'ensemble des LNH) peut être considérée comme représentative de celle d'une majorité des formes de LNH indolents. Les autres formes de LNH indolents pourront être traitées différemment.

Les lymphomes indolents évoluent le plus souvent sur plusieurs années mais sont difficilement curables. Ils peuvent se transformer en lymphomes agressifs de type variable.

Les options thérapeutiques sont décidées en fonction de la masse tumorale (faible ou forte), du retentissement clinique et biologique du lymphome ainsi que de l'état général du patient. Elles comprennent :

- l'abstention thérapeutique ;
- la chimiothérapie ;
- l'immunothérapie ;
- la radiothérapie.

En dehors de protocoles de recherche, **les patients asymptomatiques et avec une faible masse tumorale** (20 à 30 % des patients) **relèvent habituellement d'une abstention thérapeutique avec surveillance régulière** de l'évolution de la maladie et de la masse tumorale.

Dans certains cas bien spécifiques discutés en RCP, une radiothérapie localisée sur une masse ganglionnaire symptomatique peut rendre service au patient et s'intègre parfaitement dans le cadre de la surveillance de la maladie avant toute chimiothérapie.

Lorsqu'un traitement s'avère nécessaire, le traitement de référence repose sur une immunochimiothérapie. Elle associe une polychimiothérapie (habituellement de type CHOP ou CVP[14]) à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), administré sur 6 à 8 cycles

[14] Protocole CVP : cyclophosphamide, vincristine (dose réduite), prednisone

de 3 semaines. Le schéma d'administration peut être adapté selon l'état général du patient. Si ce traitement est impossible (contre-indication à une immunothérapie par anticorps monoclonal anti-CD20 par exemple), une association de polychimiothérapie (CHOP) et d'interféron alpha peut être proposée.

L'évaluation de la réponse au traitement est réalisée dès les premiers cycles et en fin de traitement. En l'absence de réponse, un protocole de deuxième ligne sera proposé.

Après l'obtention d'une rémission, un traitement d'entretien par immunothérapie (anticorps monoclonal anti CD20) est proposé jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans. Ce traitement d'entretien par rituximab n'est pas indiqué dans les types histologiques de LNH indolents autres que le LNH folliculaire.

En cas de rechute, un traitement de consolidation par une greffe de cellules souches hématopoïétiques doit être discuté par l'équipe spécialisée.

Une radio-immunothérapie par ibritumomab est indiquée pour les lymphomes folliculaires en traitement des rechutes après traitement par le rituximab.

Pour les formes localisées, un traitement local par irradiation doit être discuté en RCP. La radiothérapie est une des thérapeutiques de référence dans les stades I ganglionnaires.

Tableau 1 : Stratégies thérapeutiques en fonction du type de LNH

LNH	ABSTENTION THÉRAPEUTIQUE	CHIMIO-THÉRAPIE	IMMUNO-THÉRAPIE	RADIO-THÉRAPIE	GREFFE DE CSH
LNH agressifs					
B	-	☒	☒	-	O
T	-	☒	-	O	O
LNH B folliculaires					
Faible masse tumorale	☒	☒	☒	☒	-
Forte masse tumorale	-	☒	☒	O	O

☒ : modalité thérapeutique de référence (sauf si contre-indication) ;

O : modalité thérapeutique pouvant être discutée selon les situations.

3.2 Description des modalités thérapeutiques

3.2.1 Chimiothérapie

▶ Abord veineux

La mise en place d'une chambre implantable s'impose (en raison de la toxicité veineuse de la chimiothérapie). Elle ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des cures de chimiothérapie et ne limite pas la réalisation des activités quotidiennes.

▶ Facteurs de croissance hématopoïétiques

Une prescription de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF et/ou agents stimulants de l'érythropoïèse) peut être envisagée en fonction de la chimiothérapie, des facteurs de risque, des antécédents du patient[15] et de son espérance de vie. Le risque de cytopénie profonde et de neutropénie fébrile est maximal après le premier cycle de chimiothérapie, lorsque la masse tumorale est la plus élevée. Une transfusion de concentrés de globules rouges et de plaquettes peut être nécessaire.

Les modalités et conditions d'utilisation de la chimiothérapie et des facteurs de croissance sont décrites dans le résumé des caractéristiques du produit.

3.2.2 Immunothérapie par anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux se présentent sous forme injectable et nécessitent une surveillance hospitalière lors de leur administration. Les modalités de traitement et les conditions d'utilisation sont décrites dans le résumé des caractéristiques du produit.

[15] Les recommandations concernant l'utilisation des facteurs de croissance en cancérologie émanant de trois sociétés savantes ont été actualisées en 2005 (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) et en 2006 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC, et *American Society of Clinical Oncology Practice*, ASCO).
EORTC *guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours*. 2006; 42:2433–2453.
ASCO: *Smith Thomas J. and al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence- Based Clinical Practice Guideline*. ASCO 2006; 24, number 19.

3.2.3 Radiothérapie

Dans tous les cas de figure, la radiothérapie doit être la plus limitée possible aux sites initiaux. Elle est conduite en utilisant les techniques les plus modernes disponibles dans des centres équipés.

Pour les lymphomes folliculaires, dans les stades I ganglionnaires, on utilise la technique de « *l'involved field* », c'est-à-dire l'irradiation de l'aire ganglionnaire atteinte uniquement.

3.2.4 Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)[16]

Les greffes de CSH sont le plus souvent autologues et parfois allogéniques.

La procédure de greffe de CSH comprend un conditionnement préalable par une chimiothérapie intensive (qui induit une aplasie sévère), suivi par l'injection des cellules souches hématopoïétiques par voie veineuse.

À savoir : le conditionnement est souvent responsable d'une stérilité définitive. C'est la raison pour laquelle des méthodes de préservation de la fertilité sont offertes aux patients avant le début du traitement lorsque cela est faisable.

3.2.5 Traitement symptomatique

Le médecin traitant coordonne les soins en ambulatoire, et en particulier les traitements symptomatiques, en lien avec l'équipe spécialisée.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, consultation antidouleur, services et/ou unités mobiles de soins palliatifs, etc.

Il peut être fait également appel aux prestataires de services pour le matériel médical utilisé pour les soins (nutrition, etc.).

3.3 Effets indésirables et complications précoces des traitements

Le médecin traitant a un rôle essentiel dans le suivi et la prise en charge des complications, en liaison avec l'équipe spécialisée et l'entourage du malade. Pour ce faire, le protocole de traitement avec les complications les plus fréquentes doit lui être transmis rapidement.

[16] Informations complémentaires sur le site de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) : http://www.sfgm-tc.com/

3.3.1 Effets indésirables liés à la chimiothérapie et à l'immunothérapie

Pour chaque molécule, la liste des effets indésirables est décrite dans le résumé des caractéristiques du produit.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont présentés dans le *Tableau 2*.

Tableau 2. Effets indésirables aigus le plus fréquemment rencontrés lors de la chimiothérapie et de l'immunothérapie par rituximab

Complications et effets indésirables aigus le plus fréquemment rencontrés lors de la chimiothérapie et/ou de l'immunothérapie par rituximab
Toxicité digestive (nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, diarrhées)
Toxicité hématologique (lignée(s) touchée(s) variant selon les molécules)
Toxicité muqueuse (mucite)
Toxicité cutanée (prurit, rash) **Alopécie**
Toxicité neurologique (neuropathie périphérique à la fois sensorielle et motrice)
Accès fébriles
Infections bactériennes, virales
Réactions liées à la perfusion, angio-œdème
Toxicité cardiaque (troubles du rythme, décompensation cardiaque)
Asthénie

3.3.2 Complications liées à la radiothérapie

Les complications aiguës de la radiothérapie dépendent de la dose délivrée et de la région irradiée. De façon générale, les doses délivrées sont modestes en regard des autres pathologies cancéreuses et donc généralement ne donnent que des effets secondaires mineurs.

Les complications éventuelles les plus fréquentes sont les suivantes :

- mucite et/ou xérostomie en cas d'irradiation des cavités ORL ;
- diarrhée en cas d'irradiation de la cavité abdominale ;
- érythrodermie en fin de traitement ;
- fatigue ;
- nausées et/ou vomissements (en cas de volume d'irradiation important) ;
- pancytopénie transitoire (si une partie du territoire hématopoïétique est irradiée).

3.4 Implication du patient

► Information du patient[17]

Le patient doit être informé sur la nécessité de consulter lors des symptômes de récidive ou d'évolution de la maladie.

En outre, une information lui sera fournie :

- sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec en particulier le concours des assistants sociaux[18] ;
- sur les organismes et associations de patients pouvant apporter un soutien aux personnes malades et à leur entourage, notamment afin de connaître et faire valoir leurs droits.

► Éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est une dimension de la stratégie de prise en charge de la personne atteinte d'un cancer et s'inscrit dans le parcours de soins du patient[19]. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic de la maladie ou à tout autre moment de son évolution.

[17] Pour en savoir plus, consulter © Comprendre les lymphomes non hodgkiniens, septembre 2011, disponible sur http://www.e-cancer.fr/expertises-publications-de-l-inca/guides-cancer-info-pour-les-patients

[18] Démarches sociales et cancer (2009) : http://www.e-cancer.fr/expertises-publications-de-l-inca/guides-cancer-info-pour-les-patients

[19] http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000020892069&idSectionTA=LEGISCTA000020892071&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100804

Elle s'appuie sur :

- une évaluation des besoins et des attentes du patient (diagnostic éducatif) ;
- la définition avec la personne d'un ou plusieurs objectifs éducatifs, voire la définition d'un programme personnalisé si la gestion de la maladie est complexe ;
- la proposition d'un contenu éducatif et la planification de séances dédiées (individuelles ou collectives) ;
- et l'évaluation de ce que la personne a pu mettre en œuvre dans sa vie quotidienne.

Pour la personne atteinte de LNH, l'éducation thérapeutique contribue au développement de connaissances et de compétences qui lui permettent :

- de comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels ;
- d'autogérer des situations telles que par exemple le brossage des dents, l'autosurveillance d'un cathéter central, la contraception, etc. ;
- d'être sensibilisé aux signes de reprise évolutive qui sont les mêmes que ceux des circonstances de découverte initiale de la maladie ;
- d'améliorer l'adhésion au traitement ambulatoire ;
- de participer à la planification du suivi et de son observance au cours et au décours des traitements (nécessité des contrôles réguliers) ;
- d'impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent ;
- de recourir en cas de besoin à des modalités d'accompagnement psychologique appropriées.

Les changements du mode de vie requis (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, etc.) sont fonction des traitements spécifiques reçus ou des complications intercurrentes. Un arrêt de l'activité socioprofessionnelle de durée plus ou moins prolongée est habituel au cours et au décours des traitements. Les patients en rémission et sans complications doivent être encouragés et accompagnés pour reprendre le travail et une vie sociale dès que leur état général et psychique le leur permet.

4. Suivi après traitement

Ce référentiel définit les actes et examens nécessaires à un suivi de qualité et s'applique aux patients qu'ils soient pris en charge dans le cadre de l'ALD, dans le dispositif post-ALD[20], ou en dehors de ces dispositifs d'exonération.

4.1 Objectifs

- Veiller à la qualité de vie
- Détecter les récidives locales ou à distance
- Détecter et prendre en charge les complications tardives liées au traitement ainsi que les séquelles
- Organiser les soins de support nécessaires[21]
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle pour les patients en activité
- Détecter précocement un second cancer

4.2 Organisation

Le suivi est assuré par l'équipe référente du traitement, en lien étroit avec le médecin traitant.

Après 5 ans, le suivi des complications (cardiaques, endocriniennes, etc.) peut être assuré par le médecin généraliste et les spécialistes d'organe concernés.

[20] Le dispositif de suivi post-ALD est défini dans les décrets du 19 janvier 2011 :
n°2011-74 :
http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456230&dateTexte=&categorieLien=id
n°2011-75 :
http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456236&dateTexte=&categorieLien=id
n°2011-77 :
http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456250&dateTexte=&categorieLien=id

[21] Chapitre 6 « Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers »

4.3 Modalités

Une attention particulière est portée sur l'évolution de la maladie, les éventuelles récidives et les malignités secondaires ou autres effets à long terme des différents traitements.

► Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire et l'examen clinique, comprenant notamment la palpation des aires ganglionnaires, recherchent les signes d'une récidive (augmentation de la masse ganglionnaire, signes généraux et signes compressifs) et évaluent l'apparition ou l'évolution d'effets indésirables liés au traitement. Un temps est réservé à un échange sur la réinsertion socioprofessionnelle et la qualité de vie du patient.

Tout élément clinique inhabituel et persistant doit faire évoquer et rechercher une récidive. Celle-ci peut être ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, quel que soit le site initialement atteint. Le patient doit être informé des signes cliniques faisant suspecter une évolution de la maladie et devant l'amener à consulter.

En cas de suspicion de récidive, le patient doit être réadressé à l'équipe référente du traitement.

Le **rythme de la surveillance clinique** est adapté au LNH et peut varier selon le protocole auquel le patient a éventuellement participé. Il sera différent pour un LNH indolent jamais traité, un LNH indolent traité ou un LNH agressif.

Il est généralement le suivant pour les lymphomes diffus à grandes cellules B (LNH agressif) : tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant les 3 années suivantes, puis annuellement sans limitation de durée. Ce rythme doit être adapté pour les autres types histologiques de LNH.

► Biologie

- Hémogramme, évaluation des fonctions rénale et hépatique (transaminases, PAL), taux sérique de LDH, électrophorèse des protéines, généralement réalisés au même rythme que la surveillance clinique ;
- TSH, à la recherche d'une hypothyroïdie iatrogène en cas d'irradiation cervicale, une à deux fois par an.

D'autres examens peuvent être prescrits en présence de signes d'appel ou selon les traitements reçus.

► Imagerie

- tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste : cet examen, recommandé pour la détection de récidives, peut être réalisé à 6 mois puis à 1 an. Sa fréquence est à adapter en fonction du stade, des facteurs de risque, du type de lymphome et de l'histologie, en tenant compte du risque d'irradiation cumulée, notamment chez les patients les plus jeunes ;
- radiographie thoracique et échographie abdomino-pelvienne : selon les circonstances, elles peuvent être proposées comme alternatives à la tomodensitométrie ;
- chez les patients traités par anthracyclines ou ayant reçu une irradiation médiastinale : surveillance, y compris à long terme, de la fonction cardiaque (par échographie ou scintigraphie) et évaluation coronarienne si signes d'appel.

D'autres examens peuvent être prescrits en présence de signes d'appel ou selon les traitements reçus.

4.4 Complications et effets indésirables tardifs des traitements

Une attention particulière est portée sur les risques suivants :

- toxicité cardiaque (liée à un traitement par anthracyclines ou à une irradiation médiastinale) ;
- cancers secondaires au traitement : le suivi doit être attentif au développement de cancers secondaires, incluant notamment les leucémies aiguës myéloïdes et les syndromes myélodysplasiques (effets à long terme de la chimiothérapie). Un risque de cancer du poumon existe (effet à long terme de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie médiastinale). Le tabac semble pouvoir potentialiser la toxicité des traitements et augmenter ce risque ;
- réactivation d'hépatite B (après un traitement par rituximab) ;
- hypothyroïdie iatrogène (liée à une irradiation de la loge thyroïdienne) ;
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive (après un traitement par rituximab).

4.5 Prise en charge médicale globale

Les patients splénectomisés doivent bénéficier des précautions en vigueur. En effet, la splénectomie a pour conséquence un risque accru d'infections invasives en particulier à germes encapsulés, d'où l'importance d'une vaccination spécifique notamment anti-pneumococcique. La vaccination antigrippale est préconisée chaque année. L'éducation du patient et de sa famille est primordiale en particulier pour le dépistage et le traitement des foyers infectieux.

Par ailleurs, la participation au dépistage organisé du cancer du sein doit être encouragée chez les patientes de 50 à 74 ans ainsi que le dépistage organisé du cancer colorectal chez tous les patients de 50 à 74 ans.

5. Formes histologiques justifiant une approche particulière

5.1 Lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt existe sous deux formes : l'une est endémique (Afrique noire), liée au virus Epstein-Barr (EBV), et l'autre sporadique, non liée à l'EBV (type prédominant en France).

Le lymphome de Burkitt présente une croissance tumorale extrêmement rapide, souvent de siège abdominal, **et constitue une urgence thérapeutique.**

Son pronostic a été transformé par la chimiothérapie qui permet de le guérir sans séquelles dans la majorité des cas chez l'enfant, alors qu'il reste de pronostic réservé chez l'adulte. L'induction du traitement, et en particulier l'usage de corticoïdes, doit cependant être prudente et progressive (et réalisée en milieu spécialisé) afin d'éviter un syndrome de lyse tumorale majeur.

5.2 Lymphome lymphoblastique T médiastinal

Il se présente chez l'adulte jeune sous la forme d'une volumineuse masse médiastinale d'évolution rapide. **Il constitue une urgence thérapeutique.**
Les lymphomes lymphoblastiques sont toutefois généralement une maladie de l'adolescent (médiane d'âge à 16 ans), mais peuvent survenir à tout âge et préférentiellement chez l'homme.

5.3 Lymphome à cellules du manteau[22]

Il peut se présenter avec des cellules circulantes et une faible masse tumorale. Il est généralement de mauvais pronostic, sauf dans une minorité de cas où il est d'évolution indolente. Sa prise en charge dépend de son agressivité.

5.4 Lymphomes cutanés

Il s'agit d'un ensemble de types histologiques de présentation initiale cutanée et d'évolution variable. Certains lymphomes cutanés avec une faible tendance à la dissémination viscérale peuvent être pris en charge par le dermatologue.

[22] Zone entourant le centre germinatif du ganglion lymphatique

6. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers

Ces bonnes pratiques constituent des objectifs communs à tous les professionnels impliqués dans le traitement des patients atteints de cancer.

- ⇨ Pour la majorité des cancers, un diagnostic précoce augmente le taux de guérison. La participation aux programmes nationaux de dépistage doit donc être encouragée. Des outils sont disponibles pour aider le médecin traitant à en informer les patients[23].
- ⇨ La prise en charge des patients atteints de cancer est assurée par des équipes spécialisées dans des établissements de santé autorisés à traiter les cancers (cf. encadré 1 – Établissements autorisés).
- ⇨ Tout patient traité pour un cancer doit pouvoir bénéficier de mesures communes pour une prise en charge de qualité (appelées mesures transversales de qualité) auxquelles le médecin traitant participe (cf. encadré 2).
- ⇨ Le médecin traitant est le référent médical pour la coordination des soins à domicile, aux côtés des autres professionnels de santé de proximité que sont en particulier les infirmiers libéraux, les pharmaciens et les acteurs des réseaux de santé.
- ⇨ Pour ce faire, il doit recevoir de la part du médecin spécialiste présentant le dossier en RCP les documents suivants dans un délai rapide : le programme personnalisé de soins, le compte rendu de RCP, le compte rendu d'anatomopathologie et un courrier récapitulatif de sortie après chaque hospitalisation.
- ⇨ Pendant les traitements, le médecin traitant doit pouvoir gérer en ambulatoire leurs éventuels effets indésirables, prodiguer les soins de support nécessaires, et en premier lieu le traitement de la douleur et la prise en charge de l'asthénie.
- ⇨ De plus en plus de patients guérissant de leur cancer, une surveillance sur le long terme est nécessaire. Le médecin traitant coordonne cette surveillance qui peut être alternée entre les professionnels impliqués dans la conduite des traitements. Elle permet la recherche d'une récidive, de séquelles ou d'effets indésirables tardifs des traitements, le dépistage d'un second cancer (16 % des patients ayant déjà eu un cancer), l'accompagnement socioprofessionnel et le soutien à la personne. Tous ces éléments constitueront un programme personnalisé de l'après-cancer qui est aujourd'hui l'objet d'expérimentations.

[23] http://www.e-cancer.fr/depistage

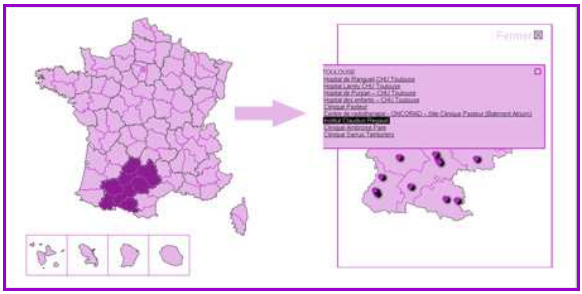
Encadré 1. Prise en charge dans des établissements autorisés à traiter les cancers

Pour traiter les malades atteints de cancer, les établissements de santé doivent disposer d'une autorisation délivrée par l'agence régionale de santé (ARS).
L'objectif est de garantir la sécurité et la qualité de la prise en charge des patients.

Les traitements concernés par cette autorisation sont :
- la chirurgie des cancers ;
- la radiothérapie externe ;
- la chimiothérapie et les traitements médicaux du cancer.

Les critères d'autorisation reposent sur :
- une activité annuelle minimale (par exemple : au minimum 30 interventions chirurgicales annuelles pour cancer du sein par établissement autorisé à cette activité) ;
- l'accès à des mesures transversales de qualité (cf. encadré 2) ;
- les critères techniques spécifiques pour chacune des modalités de traitement du cancer.

La cartographie des établissements autorisés est disponible en accès libre sur le site Internet de l'Institut national du cancer[24].



[24] http://www.e-cancer.fr/soins/offre-de-soins-hospitaliere-en-cancerologie/cartographie

Encadré 2. Mesures transversales de qualité en cancérologie

Le dispositif d'annonce

Il vise à offrir au patient les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien. Il s'articule autour de quatre temps :

- un temps médical : annonce du diagnostic (au mieux en lien avec le médecin traitant) et proposition de traitement ;
- un temps d'accompagnement soignant : il complète les informations médicales, informe le patient sur ses droits et sur les associations de patients existantes ;
- un temps de soutien basé sur l'accompagnement social et l'accès à des soins complémentaires (psychologue, kinésithérapeute, etc.) ;
- **un temps d'articulation avec la médecine de ville** pour optimiser la coordination entre l'établissement de soins et le médecin traitant. Cette coordination doit être effective dès l'annonce du diagnostic et la demande d'exonération du ticket modérateur.

La concertation pluridisciplinaire et le respect des référentiels de bonne pratique

Une proposition de traitement est définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle s'appuie sur des référentiels de bonne pratique. La discussion en RCP n'est pas obligatoire si ces référentiels proposent un traitement validé pour la situation clinique du patient ou si celle-ci revêt un caractère d'urgence. Le compte rendu de la RCP est intégré au dossier médical informatisé. **Il est transmis systématiquement au médecin traitant par le médecin spécialiste présentant le dossier en RCP.**

La remise d'un programme personnalisé de soins

Le programme personnalisé de soins (PPS) reprend les différentes étapes de la prise en charge ainsi qu'un calendrier de soins. Les établissements autorisés doivent fournir ce programme à leurs patients. **Il est transmis au médecin traitant.**

L'accès aux soins complémentaires et d'accompagnement

Les besoins du patient en soins de support sont évalués dès l'annonce de la maladie et tout au long du suivi.

Ils visent à améliorer la qualité de vie et le confort du patient pendant la maladie. Ils se justifient quel que soit le stade d'évolution de la maladie, y compris en dehors des situations de fin de vie.

Plusieurs types de soutiens et de soins peuvent être proposés : soutien psychologique, social, traitement de la douleur, prévention et traitement des troubles de la nutrition, kinésithérapie, prise en charge de la fatigue.

Ces soins sont délivrés en établissement de santé ou en ambulatoire. Pour les patients souhaitant recevoir ces soins à domicile, le médecin traitant peut s'appuyer sur les réseaux de soins, l'hospitalisation à domicile ou les services de soins infirmiers à domicile.

L'accès aux innovations et à la recherche clinique

Des outils existent pour aider le médecin traitant à guider le patient dans sa réflexion et sa décision de participation à un essai clinique[25].

[25] http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique

Annexe 1. Liste des participants

➢ **Pour les sociétés savantes**

- Collège de médecine générale
- Société française d'hématologie
- Société française de pathologie
- Société française de radiologie
- Société française de radiothérapie oncologique
- Société nationale française de médecine interne
- Société française du cancer
- Société française de médecine nucléaire
- Association française des infirmier(e)s de cancérologie

➢ **Pour les associations de patients**

- Ligue nationale contre le cancer
- France Lymphome Espoir

➢ **Pour les caisses nationales d'assurance maladie**

- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
- Régime social des indépendants

➢ **Membres du groupe de travail**

Tous les membres du groupe de travail ont rempli une déclaration publique d'intérêts. Celles-ci sont consultables sur le site Internet de l'INCa. Les liens déclarés ont été pris en compte.

- Dr Jacques BIRGE, médecine générale, Boulay
- Mme Anne-Marie BROSSARD, réseau des malades et des proches de la Ligue nationale contre le cancer
- Dr Clément CHARRA, médecine générale, Ladoix-Serrigny
- Dr Catherine CRUVEILLIER-BOCH, médecin-conseil, Paris
- Dr Thierry FARGE, médecine générale, Châteauneuf-de-Galaure
- Dr Aurélie-Réjane FERRARA, médecine générale, Reims
- Dr Théodore GIRINSKY, radiothérapie, Villejuif
- Pr Eric de KERVILER, radiologie, Paris
- Dr Michèle KIND, radiologie, Bordeaux
- Pr Thierry LAMY, hématologie, Rennes (participation uniquement aux chapitres « Diagnostic et bilan initial » et « Suivi après traitement»)
- Dr Zora MARJANOVIC, hématologie, Paris
- Dr Jean-Marc PAULY, médecine générale, Rodemack
- Pr Catherine THIEBLEMONT, hématologie, Paris (concernant la seconde réunion, participation uniquement aux chapitres « Diagnostic et bilan initial » et « Suivi après traitement »)
- Pr Luc XERRI, anatomopathologie, Marseille

➢ Membres du groupe de lecture

- Dr Catherine ARTVIGA, médecine générale, Audincourt
- Dr Isabelle BEDGEDJIAN, anatomopathologie, Besançon
- Dr Jean-Michel BLONDEL, médecine générale, Cambrin
- Dr Philippe BOICHARD, médecine générale, Novillars
- Pr Franck BOUDGHENE, radiologie, Paris
- M. Guy BOUGUET, Association France Lymphome Espoir
- Dr Annie BRION, hématologie, Besançon
- Pr Nicole BROUSSE, anatomopathologie, Paris
- Dr Thérèse BUISSART, médecine générale, Isbergues
- Dr Olivier CASASNOVAS, hématologie, Dijon
- Dr Claire CHARRA-BRUNAUD, radiothérapie, Nancy
- Pr Bertrand COIFFIER, hématologie, Lyon
- Dr Alain COIFFARD, médecine générale, Aix-en-Provence
- Mme Fabienne COLLEDANI, cadre de santé, Paris
- Pr Marie-Christine COPIN, anatomopathologie, Lille
- Pr Olivier COUTURIER, médecine nucléaire, Angers
- Dr Vincent COUVREUR, médecine générale, Masnières
- Dr Franck DARLOY, radiothérapie, Douai
- Mme Monique DEBARD, cadre de santé, Pau
- Pr Alain DELMER, hématologie, Reims
- Pr Benoît DUPAS, radiologie, Nantes
- Dr Hervé FAVORITI, médecine générale, Calmire et Cuire
- Dr Jean-Michel FROMAGET, radiologie, Metz
- Pr Jean-Gabriel FUZIBET, médecine interne, Nice
- Dr Jean Luc GALLAIS, médecine générale, Paris
- Dr Reda GARIDI, hématologie, Saint-Quentin
- Pr Philippe GAULARD, anatomo-pathologie, Créteil
- Pr Damien HUGLO, médecine nucléaire, Lille
- Pr Mathilde HUNAULT-BERGER, hématologie, Angers
- Dr Emmanuel ITTI, médecine nucléaire, Créteil
- Dr Robert LAURENT, médecine générale, Alixan
- Dr Stevan LE GALL, médecine interne, Gap
- Pr Steven LE GOUILL, hématologie, Nantes
- Pr Laurent LEMAITRE, radiologie, Lille
- Dr Alice MEGE, radiothérapie, Avignon
- Pr Thierry MOLINA, anatomo-pathologie, Paris
- Dr Nadine MORINEAU, hématologie, Nantes
- Dr Marie Pierre NOEL, hématologie, Lille
- Pr Georges NOEL, radiothérapie, Strasbourg
- Pr Pierre PHILIPPE, médecine interne, Clermont-Ferrand
- Dr Pierre RICHARD, médecine générale, Héricourt
- Mme Sandrina RODRIGUES, cadre de soins, Villejuif
- Dr Dominique ROSSI, médecine générale, Noidans-le-Ferroux
- M. Claude SAINT-UPERY, réseau des malades et des proches de la Ligue nationale contre le cancer

- Dr Catherine SEBBAN, hématologie, Lyon
- Dr Sylvie THIEBAULT, anatomopathologie, Mulhouse
- Mme Marie-Paule VIGOUROUX, réseau des malades et des proches de la Ligue nationale contre le cancer
- Mme Marie-Hélène VOEGELIN, Ligue nationale contre le cancer
- Mme Antonica VOISIN, IDE, Marseille
- Dr Jean Louis ZITOLI, gériatrie, Verdun

Figure 2. Répartition des spécialités

Spécialité	Total
Médecine générale	11
Hématologie	11
Anatomo-pathologie	8
Associations de patients	4
Cadre de santé, IDE	4
Radiologie	4
Radiothérapie	4
Médecine interne	3
Médecine nucléaire	3
Gériatrie	1
Total général	**53**

➢ Pour l'Institut National du Cancer

- Dr Marie de MONTBEL - Département des recommandations pour les professionnels de santé – Direction des soins et de la vie des malades
- Dr Valérie MAZEAU-WOYNAR - Responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé - Direction des soins et de la vie des malades

➢ Pour la Haute Autorité de Santé

- Dr André MORIN – Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades

Annexe 2. Liste des principales formes histologiques des lymphomes[26]

Lymphomes B	**Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes B**
	Leucémie/lymphome lymphoblastique avec ou sans anomalie génétique agressif (A)
	Tumeurs développées à partir des cellules B matures
	Lymphome lymphocytique (forme ganglionnaire de la LLC) indolent (I)
	Lymphome de la zone marginale splénique (I)
	Leucémie à tricholeucocytes (I)
	Lymphome lymphoplasmocytaire (et mal de Waldenström) (I)
	Plasmocytome extra-osseux (I)
	Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) (I)
	Lymphome folliculaire (I)
	Lymphome à cellules du manteau (intermédiaire)
	Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : cutanée, médiastinale, intravasculaire, du SNC) (A)
	Lymphome de Burkitt (A)
	Syndrome lymphoprolifératif B post-transplantation (I)
Lymphomes T	**Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes T**
	Leucémie/lymphome lymphoblastique (A)
	Tumeurs développées à partir des cellules T et NK matures
	Avec présentation le plus souvent leucémique
	Leucémie/lymphome de l'adulte HTLV+ (A)
	Leucémie à grands lymphocytes granuleux (I)
	Avec présentation le plus souvent ganglionnaire
	Lymphome T périphérique sans autre spécification (A)
	Lymphome T angio-immunoblastique (A)
	Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ (A)
	Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK- (A)
	Avec présentation le plus souvent extra-ganglionnaire
	Lymphome T/NK extra-ganglionnaire de type nasal (A)
	Lymphome T intestinal associé à une entéropathie (A)
	Lymphome hépatosplénique (A)
	Avec présentation cutanée
	Mycosis fungoïde (I)
	Syndrome de Sézary (A)
	Lymphome T sous-cutané de type panniculite (A)
	Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+ (lymphome anaplasique à grandes cellules et papulose lymphomatoïde) (A)
	Syndrome lymphoprolifératif T post-transplantation

[26] Extraite de la classification OMS 2008

Annexe 3. Index pronostiques

Pour les LNH agressifs

Index pronostique international (IPI)

Il est établi à partir de 5 facteurs :

- âge (supérieur à 60 ans) ;
- stade clinique d'Ann Arbor (III ou IV) ;
- score de performance* (égal ou supérieur à 2) ;
- taux sérique de LDH (supérieur à la norme du laboratoire) ;
- atteinte d'au moins 2 organes.

Quatre groupes IPI sont définis :

- faible risque (0 facteur) ;
- faible risque intermédiaire (1 facteur) ;
- haut risque intermédiaire (2 facteurs) ;
- haut risque (3 facteurs ou plus).

*Score de performance (PS) de l'OMS

0	Activité physique intacte - Efforts possibles sans limitation
1	Réduction des efforts - Autonomie complète
2	Personne encore autonome - Se fatigue facilement - Nécessité de se reposer plus de 6 heures par jour
3	Personne dépendante - Lever possible mais ne fait pas sa toilette seule
4	Dépendance totale - État quasi grabataire

Pour les LNH folliculaires

Index pronostique international des lymphomes folliculaires (FLIPI)

Il est établi à partir de 5 facteurs :

- âge (supérieur à 60 ans) ;
- taux sérique d'hémoglobine (inférieur à 12 g/dl) ;
- taux sérique de LDH (élevé) ;
- stade d'Ann Arbor (III-IV) ;
- nombre d'aires ganglionnaires atteintes (supérieur à 4).

Pour calculer le FLIPI, on additionne le nombre de facteurs présents. Le FLIPI peut donc varier de 0 à 5.

Index FLIPI 2 (actualisé en 2009)

Il est toujours établi à partir de 5 facteurs et peut donc varier de 0 à 5.

- âge (supérieur à 60 ans) ;
- taux sérique d'hémoglobine (inférieur à 12 g/dl) ;
- moelle osseuse (envahie) ;
- taux sérique de bêta-2-microglobuline (élevé) ;
- diamètre de la plus grosse masse (supérieur à 6 cm).

Critères du GELF[27] (index de forte masse tumorale)

- masse tumorale supérieure à 7 cm ;
- présence de 3 adénopathies de plus de 3 cm ;
- existence de symptômes généraux ;
- taux sérique élevé de LDH ou de bêta-2-microglobuline ;
- existence d'une splénomégalie ;
- présence d'une compression ou d'un épanchement.

[27] Groupe d'étude des lymphomes folliculaires

Annexe 4. Prescription – encadrement réglementaire

Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend. Les molécules sont prescrites conformément à leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou dans le cadre d'un essai clinique.
Pour des situations plus rares, en attente d'une AMM dans l'indication concernée, la prescription peut se référer à une autorisation temporaire, que ce soit dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour les molécules non commercialisées, ou d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) pour celles bénéficiant d'une AMM par ailleurs.
Enfin, à défaut et par exception, pour les situations non prévues par la réglementation, le prescripteur porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à sa prescription, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

Référentiels de bon usage (RBU)
Les référentiels de bon usage (RBU) définissent pour les molécules remboursées en sus des prestations d'hospitalisation les indications thérapeutiques relevant de leur AMM ou de protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) qui sont des situations de prescription hors AMM temporairement acceptables.
Ces PTT concernent des molécules bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans une indication autre que celle ici concernée, en attente de leur extension d'indication.
Les PTT sont prévus par le décret n°2005-1023 du 24 août 2005, modifié par le décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008, relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L 162-22-7 du Code de la sécurité sociale.
Les référentiels de bon usage et protocoles thérapeutiques temporaires en cancérologie sont disponibles sur le site de l'Institut National du Cancer : http://www.e-cancer.fr et celui de l'Afssaps : http://afssaps.fr.

Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
L'Afssaps délivre à titre exceptionnel, conformément à l'article L. 5121-12 du Code de la santé publique, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Les ATU sont disponibles sur le site de l'Afssaps http://afssaps.fr.

Annexe 5. Prise en charge de la douleur

La recherche de manifestations douloureuses doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer dès l'annonce du diagnostic et tout au long du suivi. La prise en charge de la douleur implique une évaluation globale de la personne, notamment de sa qualité de vie (fatigue, incapacités, anxiété, dépression, troubles du sommeil).

Le traitement est adapté à la nature de la douleur, au contexte et au terrain. La douleur peut être due au cancer et/ou aux traitements mis en œuvre. La douleur liée aux soins ou aux examens doit être prévenue.

Les principes de la prise en charge médicamenteuse sont décrits dans le tableau ci-dessous. Les approches non pharmacologiques (kinésithérapie notamment) peuvent aussi être utiles.

En cas de symptômes douloureux insuffisamment contrôlés ou nécessitant une prise en charge particulière (neurostimulation électrique transcutanée par exemple), le patient sera orienté vers un médecin ou une structure spécialisée.

1. Douleurs par excès de nociception (mécanisme classique de la douleur - lésions de tissus provoquant un influx douloureux transmis par un système nerveux intact)

- ⇨ répondent aux antalgiques
- ⇨ co-antalgiques parfois nécessaires : corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS), antispasmodiques, bisphosphonates.

Échelle antalgique de l'OMS

- Palier 1 : paracétamol, AINS
- Palier 2 (opioïdes faibles) : codéine, dihydrocodéine, tramadol
- Palier 3 (opioïdes forts) : sulfate de morphine, chlorhydrate de morphine, fentanyl, buprénorphine, chlorhydrate d'oxycodone et chlorhydrate d'hydromorphone

Dans tous les cas, réévaluation rapide (efficacité, effets indésirables) pour adaptation traitement (idéalement 48 h)

Traitement opioïde :

- Dose plafond au palier 2, pas de limite de dosage au palier 3
- Palier 3 : traitement sur mesure (titration du dosage)
- Prévenir si possible les effets indésirables (en particulier au palier 3 : constipation, nausées, etc.)

2. Douleurs neuropathiques (ressenties comme des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlure, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire de nerfs atteints)

- ⇨ traitement première ligne par gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) ou antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitryptiline, clomipramine)

3. **Douleurs mixtes** (nociceptives + neuropathiques) : tramadol, oxycodone, sulfate de morphine : possible en monothérapie en première intention

Références

Circulaire N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie. [online]. 2005. Disponible: URL: http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer/circ101.pdf.

Plan Cancer 2009-2013 [online]. 2009. Disponible: URL: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/3855-brochure-plan-cancer-2009-2013

Institut de veille sanitaire (InVS), Institut National du Cancer (INCa), réseau Francim, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Hospices civils de Lyon (HCL). Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 [online]. 2010. Disponible: URL: http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/Default.htm

Institut National du Cancer (INCa), Ligue nationale contre le cancer. Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé [online]. 2005. Disponible: URL: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1341-recommandationsnationalesdanov05pdf

Institut National du cancer, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Haute Autorité de Santé. Référentiel de bon usage hors GHS - Cancers hématologiques de l'adulte - INCa, Afssaps, HAS - Disponible : URL: http://www.e-cancer.fr

American Society for Blood and Marrow Transplantation. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma. Biology of Blood & Marrow Transplantation 2011; 17(2):190-1.

Barosi G, Carella A, Lazzarino M, Marchetti M, Martelli M, Rambaldi A et al. Management of nodal indolent (non marginal-zone) non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2005;90(9):1236-57.

Barosi G, Carella A, Lazzarino M, Marchetti M, Martelli M, Rambaldi A et al. Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2006;91(1):96-103.

BC Cancer Agency. Malignant lymphoma - Treatment [online]. 04/2010. Disponible: URL: http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Lymphoma/HD/Treatment.htm.

Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines

for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v172-v174.

Dreyling M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v181-v183.

Gomez Codina J, Sabin DP, Provencio PM, Rueda DA, Isla CD, SEOM (Spanish Society for Medical Oncology). SEOM clinical guidelines for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societes & of the National Cancer Institute of Mexico 2010;12(11):765-9.

Groupe français de cytogénétique hématologique (GFCH). Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des lymphomes malins non hodgkiniens de l'adulte établies par le Groupe français de cytogénétique hématologique (GFCH). Pathol Biol 2004;52(5):260-2.

Hiddemann W, Dreyling M, Stahel RA, ESMO Guidelines TF. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma. Ann Oncol 2005;16 (Suppl 1):56-7.

Institut National du Cancer. Lymphomes de l'adulte - Indications de la radiothérapie. Novembre 2008. Disponible : URL: http://www.e-cancer.fr/

Institut National du Cancer. Les tumorothèques hospitalières - Recommandations à l'usage des cliniciens et des chercheurs - INCa - Novembre 2006. Disponibles : URL : http://www.e-cancer.fr/
(en cours d'actualisation)

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008;112(12): 4384-99.

Jost LM, Stahel RA, ESMO Guidelines TF. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of relapsed large cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2005;16 (Suppl 1):60-1.

Krishnan B, Morgan GJ. Non-Hodgkin lymphoma secondary to cancer chemotherapy. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2007;16(3):377-80.

National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma [online]. 2005. Disponible: URL: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/cp107/cp107.pdf

National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes in haematological cancers [online]. 2003. Disponible: URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/NICE_HAEMATOLOGICAL_CSG.pdf

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Hodgkin's Lymphomas V.3.2011 [online]. 18/05/2011. Disponible: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

Ng AK, Travis LB. Second primary cancers: an overview. Hematology - Oncology Clinics of North America 2008;22(2):271-89.

Rodriguez-Abreu D, Llanos MM, Provencio PM, Rueda DA, Isla CD, SEOM (Spanish Society for Medical Oncology). SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societes & of the National Cancer Institute of Mexico 2010;12(11):760-4.

Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, Marcheselli R, Pozzi S, Luminari S et al. Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study. Haematologica 2008;93(3):398-404.

Seshadri T, Pintilie M, Kuruvilla J, Keating A, Tsang R, Zadeh S et al. Incidence and risk factors for second cancers after autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. Leukemia & Lymphoma 2009;50(3):380-6.

Société française d'hématologie (SFH). Référentiel SFH 2009 [online]. 2009. Disponible: URL: http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf.

START Oncology. Follicular lymphoma [online]. 2009. Disponible: URL: http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com_content&view=article&id=107%3Afollicular-lymphoma&catid=52%3Alymphomas-cat&Itemid=53&lang=en.

START Oncology. Non-Hodgkin's lymphomas (general) [online]. 2009. Disponible: URL: http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com_content&view=article&id=114%3Anon-hodgkins-lymphomas-general&catid=52%3Alymphomas-cat&Itemid=53&lang=en.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. Lyon: IARC, 2008.

Tward J, Glenn M, Pulsipher M, Barnette P, Gaffney D. Incidence, risk factors, and pathogenesis of second malignancies in patients with non-Hodgkin lymphoma. Leukemia & Lymphoma 2007;48(8):1482-95.

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Toutes les publications de l'INCa sont téléchargeables sur
www.e-cancer.fr