

### Table des matières

• Suspicion clinique de lymphome.....	2
• Examen anatomo-pathologique.....	3, 4
• Classification anatomo-pathologique.....	5, 6
• Bilan d'extension.....	7
• Définition des stades.....	8,9
• Diagnostic de lymphome diffus à grandes cellules.....	10
• LMNH ≤ 60 ans, Lymphome B.....	11,12,13
• LMNH ≤ 60 ans, Lymphome T anaplasique.....	14
• LMNH ≤ 60 ans, Lymphome T Non-anaplasique.....	15
• LMNH >60 ans, Lymphome diffus à grandes cellules B.....	16
• LMNH >60 ans, Lymphome T.....	17
• LMNH diffus à grande cellule B en rechute ou réfractaire ou en rémission partielle.....	18
• LMNH folliculaire.....	19
• Rechutes de LMNH folliculaire.....	20
• LMNH du manteau.....	21
• Surveillance.....	22

**Suspicion clinique de lymphome**

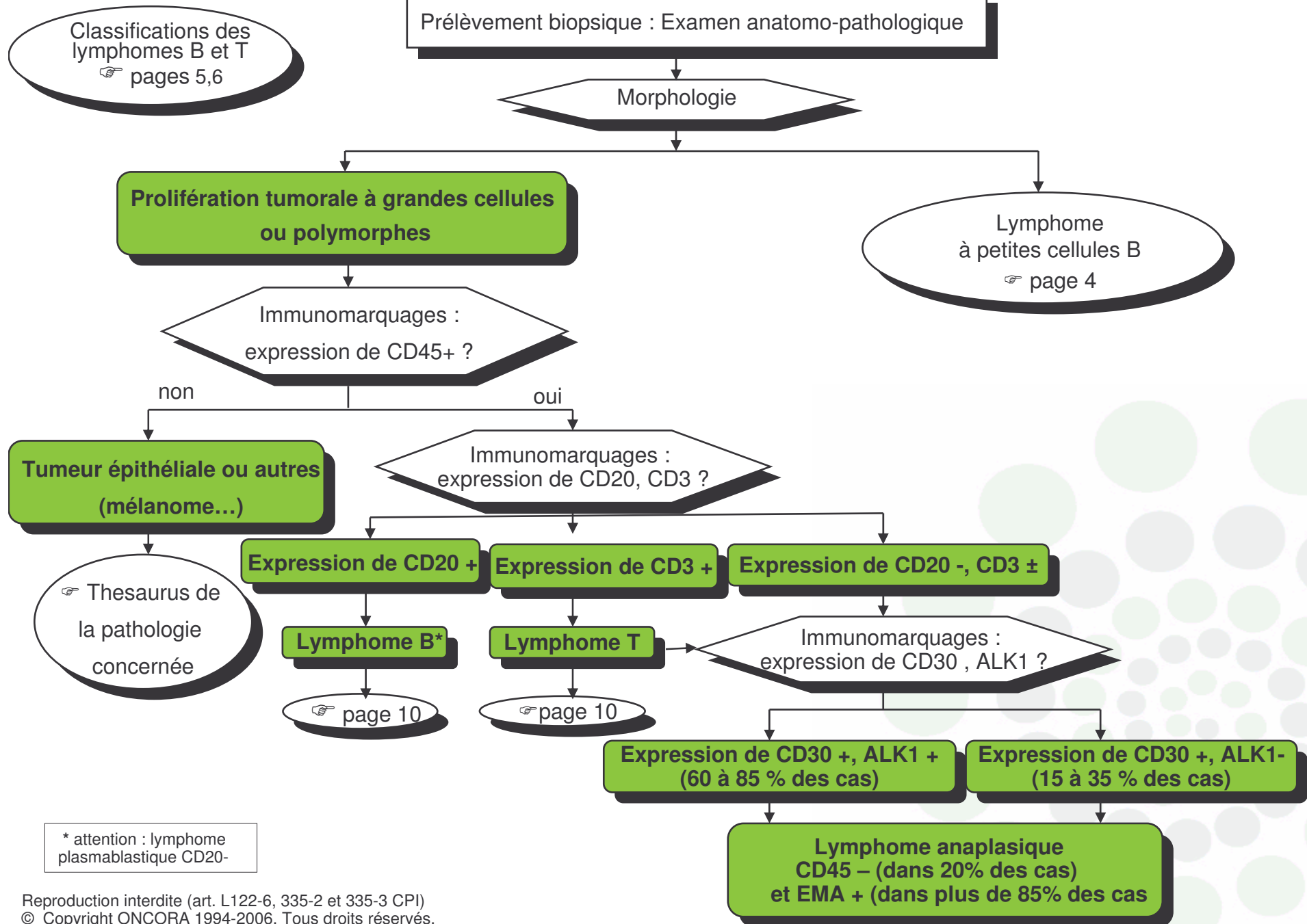
**A discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire :**

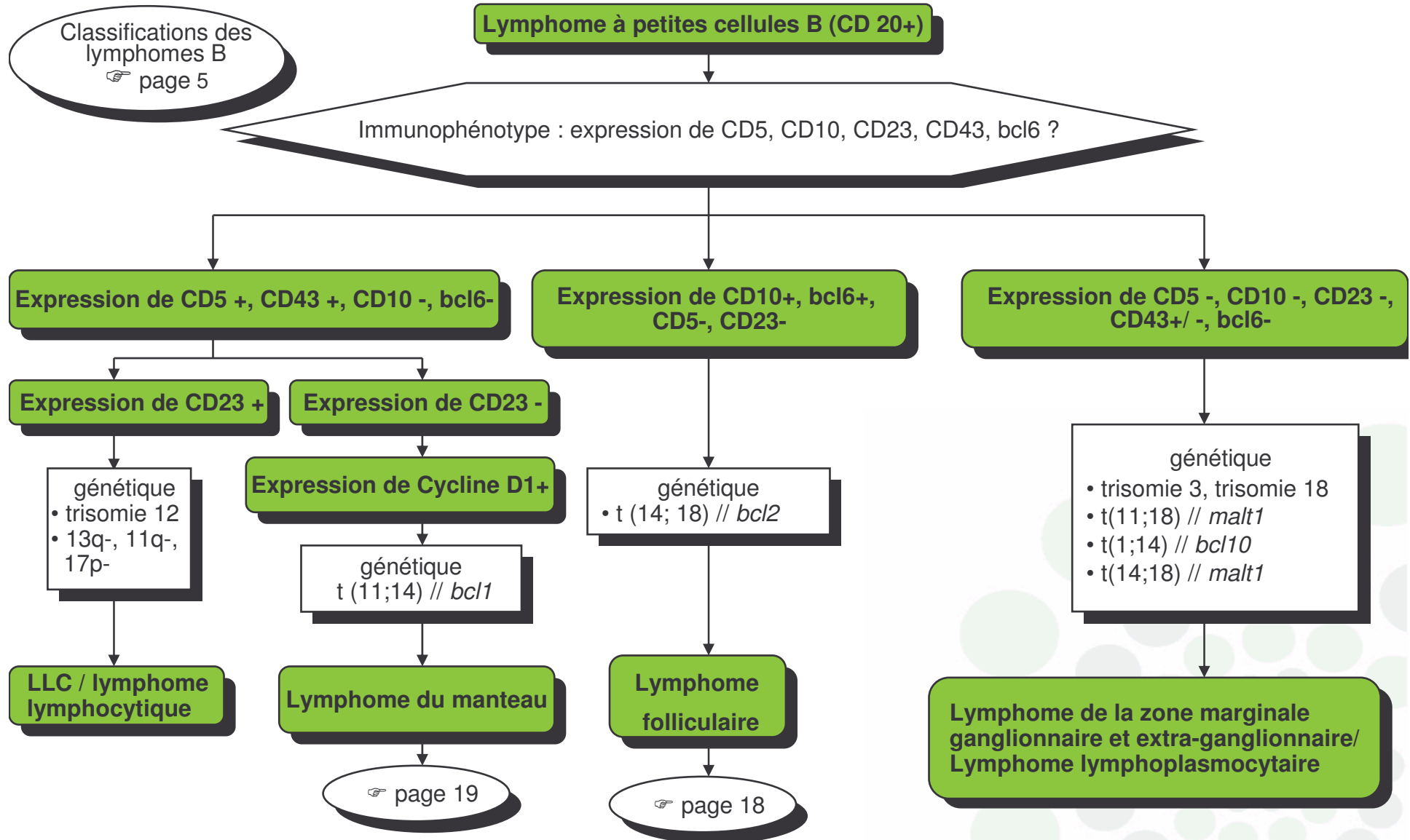
- Biopsie ou exérèse d'un ganglion (lorsque ganglion facile d'accès)
- Chirurgie souvent assurée par un ORL. Nécessité d'une concertation entre médecin, chirurgien et anatomopathologiste : circuit du prélèvement à organiser
  - ☞ Pas de curage extensif (chirurgie diagnostique sans aucune valeur thérapeutique)
- Envoi du matériel le plus rapidement possible :  
En tube sec si acheminement rapide pour permettre une étude cytogénétique (centre de référence) ou une éventuelle congélation (à température ambiante et non pas dans la glace en vue de tumorothèque)
  - ☞ si matériel insuffisant, fixation dans le formol
- Si adénopathies profondes :  
prélèvement par mediastinoscopie, coelioscopie ou laparotomie, voire microbiopsie si radiologue et anatomopathologiste expérimentés (dans ces conditions acheminer en liquide RPMI )

**Recommandation ONCORA :**  
Examen anatomopathologique  
☞ page 3

**Recommandation ONCORA :**

- prévoir matériel pour congélation (voir centre de référence)
- diagnostic histologique exprimé d'après la classification OMS  
☞ page 3
- relecture des lames





**CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE (OMS)  
DES LYMPHOMES B**

**Cellules B précurseurs**

Lymphome/leucémie B lymphoblastique

**Proliférations B matures (périphériques)**

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)/lymphome lymphocytaire

Leucémie prolymphocytaire

Lymphome lymphoplasmocytaire

Lymphome splénique de la zone marginale (+/- cellules villeuses)

Leucémie à tricholeucocytes

Myélome/plasmocytome

Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale de type MALT

Lymphome de la zone marginale ganglionnaire (+/- monocytoïde)

Lymphome folliculaire

- grade 1 : 0-5 centroblastes par hpf (high-power field)

- grade 2 : 6-15 centroblastes par hpf

- grade 3 : > 15 centroblastes par hpf

3A : centrocytes présents

3B : nappes solides de centroblastes

Lymphome à cellule du manteau

Lymphomes diffus à grandes cellules B

- lymphome à grandes cellules médiastinales

- lymphome à grandes cellules intravasculaires

- lymphome des séreuses

Lymphome de Burkitt/leucémie de Burkitt

Classification suite  
☞ page 6

**CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE (OMS)  
DES LYMPHOMES T/NK**

**Cellules T précurseurs**

Lymphome/leucémie T lymphoblastique

**Proliférations T matures (périphériques)**

Leucémie prolymphocytaire T

Leucémie lymphocytaire T à grains

Leucémie agressive NK

Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+)

Syndrome de Sézary/mycosis fungoïde

Lymphome T angio-immunoblastique

Lymphome T périphérique, sans autre précision

Lymphome anaplasique à grandes cellules (T/nul), de type systémique

Lymphome NK/T extra-ganglionnaire, de type nasal

Lymphome T type entéropathie

Lymphome T hépatosplénique (gamma delta)

Lymphome T sous-cutané type panniculite

Lymphome anaplasique à grandes cellules (T/nul), cutané primitif

## **BILAN D'EXTENSION**

Interrogatoire avec recherche de signes B (fièvre, amaigrissement, ...)

Examen clinique avec mesures des atteintes cliniques (rate, foie, ORL, ganglions ...)

### Biologie

- numération formule avec plaquettes avant la biopsie ganglionnaire pour éliminer une leucémie lymphoïde chronique
- Électrophorèse des protéines sériques
- ionogramme, créatinine
- uricémie, phosphorémie, si lymphome agressif
- sérologies des hépatites (hépatites virales B et C)
- bilan hépatique
- LDH,  $\beta$ 2-microglobuline
- sérologie HIV
- HTLV à la demande et si lymphome T
- ponction lombaire si lymphome agressif avec prophylaxie intrathécale : à discuter au cas par cas chez le sujet de plus de 80 ans sans point d'appel clinique
- Myélogramme et biopsie médullaire
- Immunophénotypage sur sang ou moelle, à techniquer en cas d'infiltration médullaire ou sanguine
- Caryotype sur moëlle si possible, à techniquer en fonction de la cytologie et de l'histologie
- Tentative de préservation de la fertilité ou CECOS

### Examens d'imagerie médicale :

- radiographie pulmonaire face
- examen TDM thorax, abdomen, pelvis
- toute autre exploration spécifique d'organe en cas de signe d'appel
- fibroscopie gastrique et échoendoscopie si LMNH de MALT gastrique
- petscan pour les LMNH agressifs, dans la mesure du possible surtout si implication thérapeutique

**👉 Dans tous les cas, mesure des sites envahis à l'imagerie**

## **BILAN PRETHERAPEUTIQUE**

- ECG
- Echo cardiaque ou fraction d'éjection isotopique : systématique pour tous les patients allant recevoir des anthracyclines et en cas de mise sous Rituximab ou autres chimiothérapies potentiellement cardiotoxiques

stadification  
👉 pages 8,9

### CLASSIFICATION D'ANN-ARBOR

**Stade I** : atteinte d'une seule aire ganglionnaire\* (I) ou d'une seule localisation lymphoïde extraganglionnaire (rate, thymus, Waldeyer) (I<sub>E</sub>).

**Stade II** : atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme (II) ou atteinte extraganglionnaire contiguë à une ou plusieurs localisations ganglionnaires d'un même côté du diaphragme (II<sub>E</sub>).

**Stade III** : atteinte de plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme (III) qui peut être associée à une localisation splénique (III<sub>S</sub>), à une localisation extra-ganglionnaire contiguë (III<sub>E</sub>) ou aux deux (III<sub>E+S</sub>)

**Stade IV** : atteinte d'un ou plusieurs viscères, non contiguë à l'atteinte ganglionnaire.

### SIGNES GENERAUX

- **Fièvre** : > 38° C pendant  $\geq$  1 semaine.
- **Amaigrissement** : > 10% dans les 6 mois précédents.
- **Sueurs nocturnes** : obligeant le malade à se changer.

**A** : absence de signes systémiques.

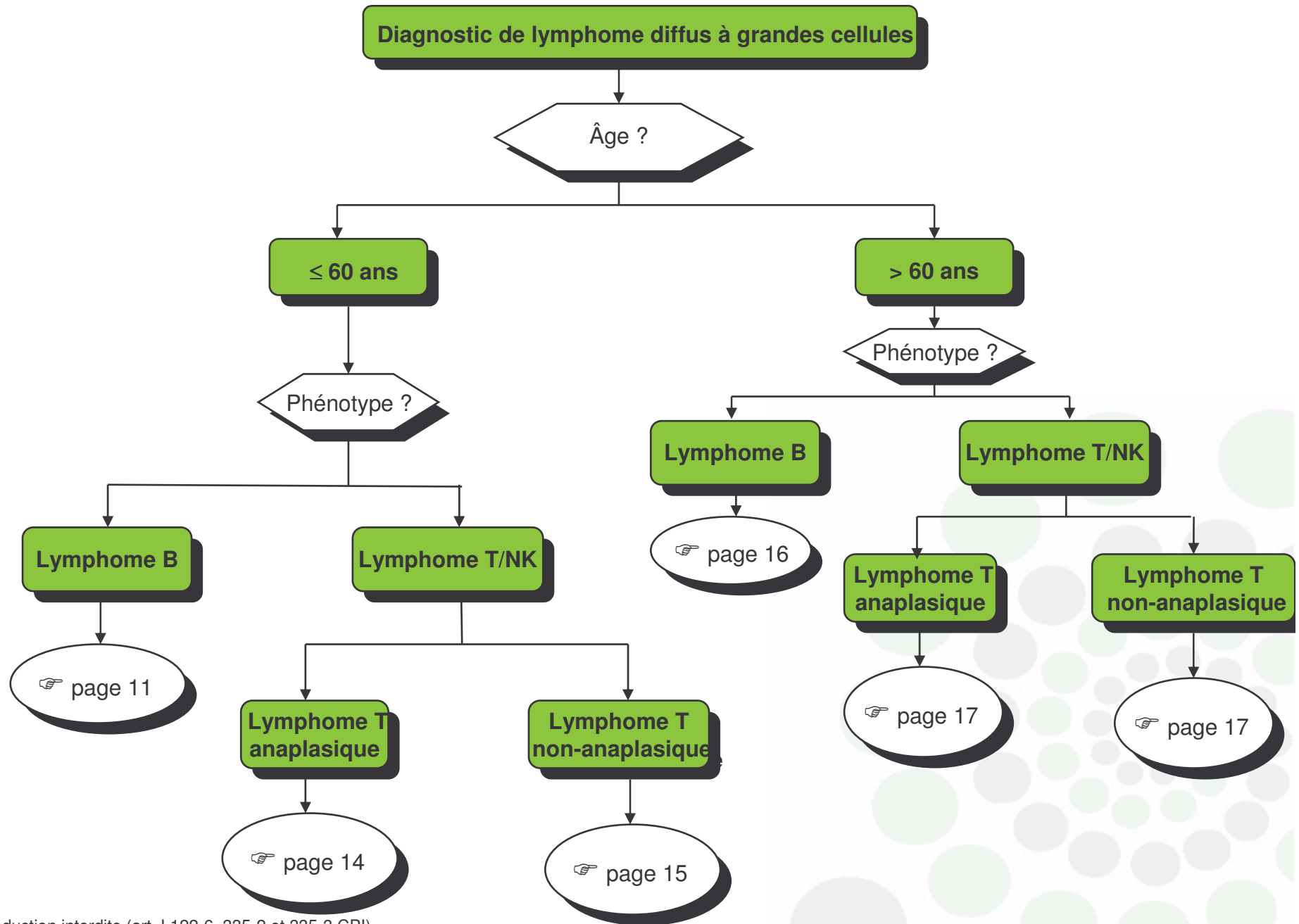
**B** : présence  $\geq$  1 signe systémique.

**Index Pronostic International** (facteur de bon pronostic vs facteur de mauvais pronostic) :

- âge :  $\leq$  60 ans vs > 60 ans
- stade d'Ann Arbor : I-II vs III-IV
- Performance Status 0-1 vs  $\geq$  2
- nombre de localisations extra-ganglionnaires : 0-1 vs  $\geq$  2
- taux sérique de LDH :  $\leq$  N vs > N

### Classification d'ANN ARBOR modifiée

- Stade I** atteinte ganglionnaire limitée à un territoire anatomique  
atteinte extra-nodale unique
- Stade II**
- atteinte de deux territoires ganglionnaires ou plus, situés du même côté du diaphragme
  - atteinte d'un seul territoire ganglionnaire associé à une, ou plusieurs localisations extranodales de contiguïté, accessibles à un champ d'irradiation délivrant une dose curatrice  
(exemple 1 : atteinte médiastinale avec extension pulmonaire de contiguïté)  
(exemple 2 : atteinte ganglionnaire avec extension sinusienne et orbitaire de contiguïté)
  - atteinte extranodale unique associée à une ou plusieurs localisations ganglionnaire de contiguïté, accessibles à un champ d'irradiation délivrant une dose curatrice  
(exemple 1 : atteinte gastrique avec extension ganglionnaire de contiguïté)  
(exemple 2 : atteinte de la paroi thoracique avec extension aux ganglions de la chaîne mammaire interne)
- Stade III** atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme avec ou sans atteinte splénique
- Stade IV**
- atteinte extranodale avec atteinte ganglionnaire non contiguë, deux atteintes extranodales, au moins, non contiguës  
(exemple 1 : atteinte de l'amygdale et de l'estomac)  
(exemple 2 : deux localisations cutanées non contiguës)
  - toute association d'atteinte(s) ganglionnaire(s) et extranodales dont le volume interdit un champ d'irradiation à dose curatrice  
(exemple : atteinte médiastinale avec pleurésie abondante)



## LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN

**LMNH diffus à grandes cellules B,  
sujet ≤ 60 ans, en rémission complète**

\***aalPI** (Index Pronostic International

ajusté à l'âge)

- LDH > 1N
- Performance Status > 2
- Stade III-IV

\*Nombre de facteurs de mauvais pronostic (aalPI)?

**0 facteur = aalPI 0**

**Recommandation ONCORA :**

Chimiothérapie d'induction :  
3 ACVBP + Rituximab (R)

**A discuter en RCP :**

- injection intrathécale  
sauf si LMNH sein et testicule
- pas d'irradiation en 1ère ligne

**1 facteur = aalPI 1**

**Recommandation ONCORA :**

Chimiothérapie d'induction :  
4 cures d'ACVBP + Rituximab  
+ 4 ponctions lombaires thérapeutiques  
avec 15 mg de Méthotrexate

**2-3 facteurs = aalPI 2-3**

**Recommandation ONCORA :**

Chimiothérapie d'induction :  
• 4 cures d'ACVBP + Rituximab  
+ 4 ponctions lombaires avec  
injection intrathécale  
• Recueil de CSP après la 3ème  
ou 4ème cure

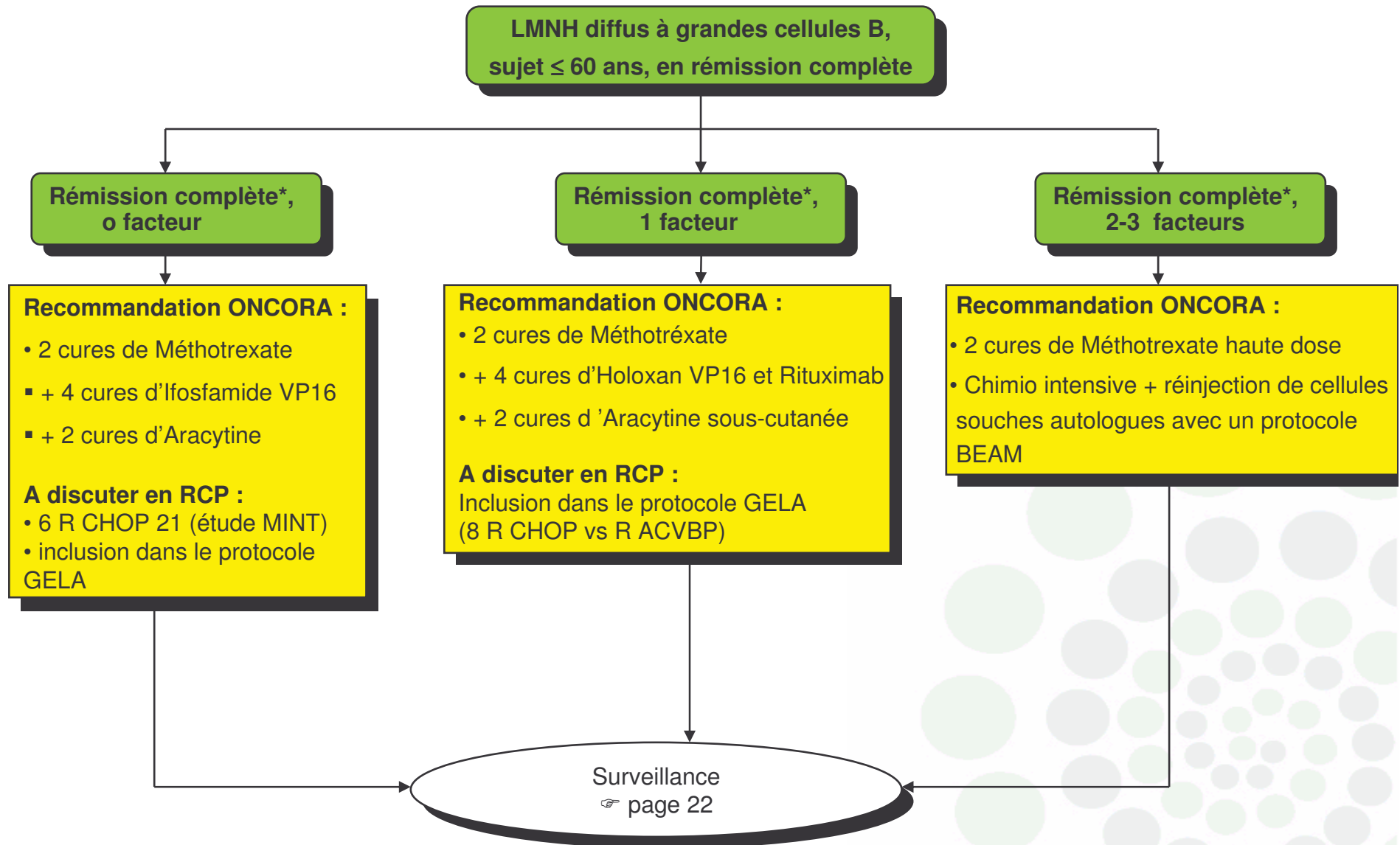
**Recommandation ONCORA :**

Evaluation de l'induction

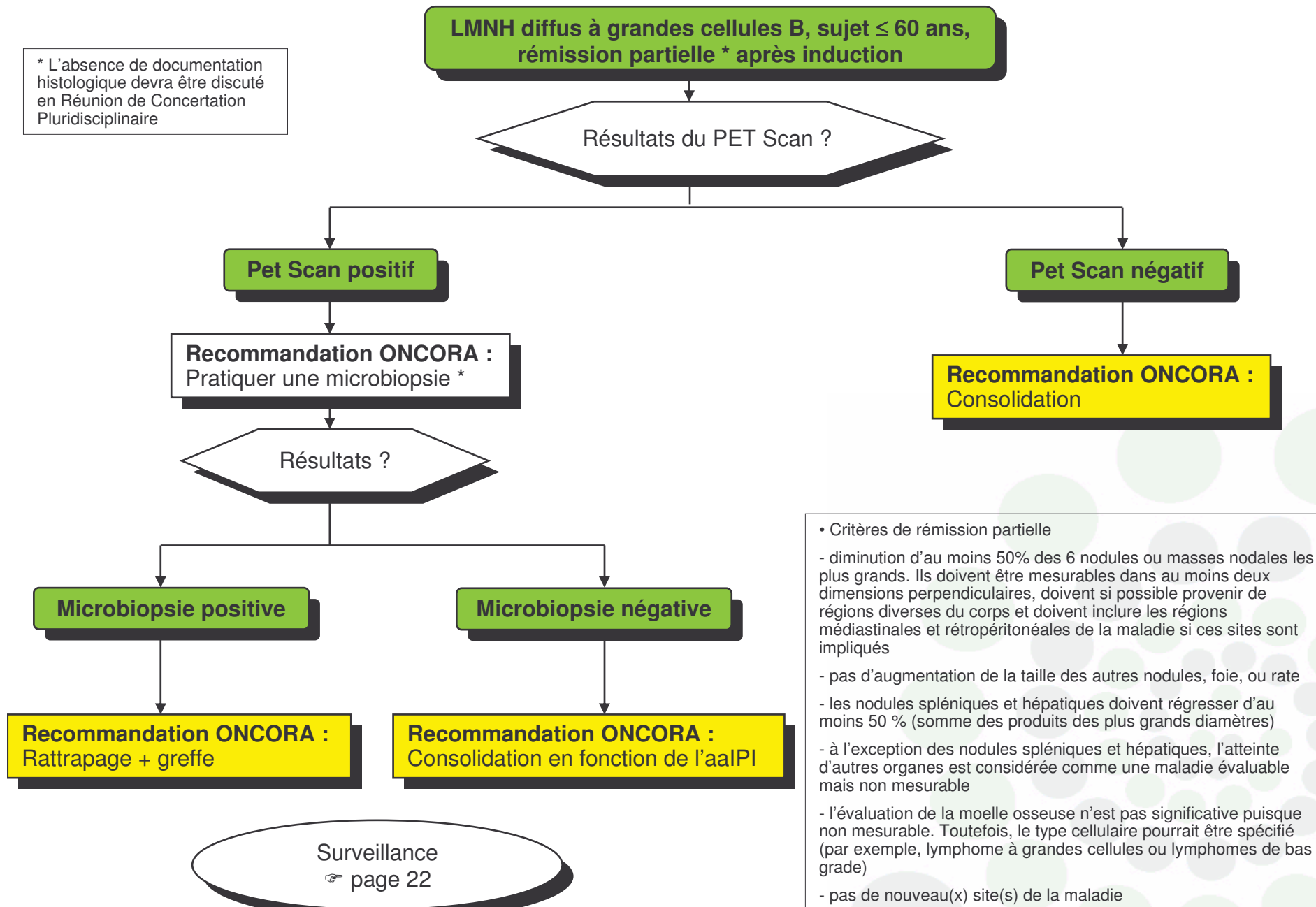
Conduite à tenir en fonction du type de rémission  
et du nombre de facteurs de mauvais pronostic

Rémission complète → page 12

Rémission partielle → page 13



\* L'absence de documentation histologique devra être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

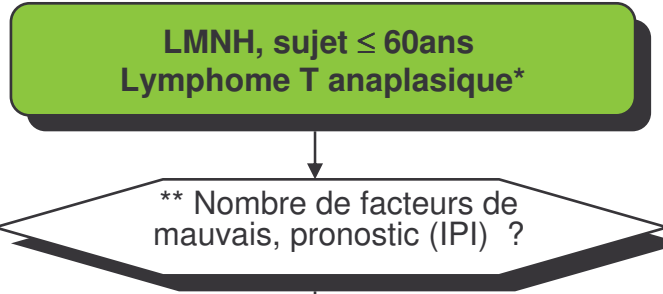


Surveillance  
☞ page 22

**aaIPI \*\*** (Index Pronostic International ajusté à l'âge)

- LDH > 1N
- Performance Status > 2
- Stade III-IV

\* exclure LMNH T cutanés primitifs



**0 facteur = IPI 0**

**Recommandation ONCORA :**  
Chimiothérapie d'induction :

- 3 cures d 'ACVBP
- + consolidation
- évaluation de la réponse

**1 facteur = IPI 1**

**Recommandation ONCORA :**  
Chimiothérapie d'induction :

- 4 cures d 'ACVBP
- + consolidation
- évaluation de la réponse

**2-3 facteurs = IPI 2-3**

**Recommandation ONCORA :**  
Chimiothérapie d'induction

- 4 cures d 'ACVBP
- évaluation de la réponse

**Recommandation ONCORA :**

- Si rémission complète :  
chimiothérapie d'induction  
2 cures de Méthotrexate  
+ 4 cures d'Ifosfamide VP16  
+ 2 cures d'Aracytine sous-cutanée
- Si rémission partielle : voir page 13

**Recommandation ONCORA :**

- Prévoir les cytophères après la 3ème ou 4ème cure
- Réinjection des cellules souches autologues dans un établissement spécialisé

Surveillance  
☞ page 22

**aaIPI** \* (Index Pronostic International ajusté à l'âge)

- LDH > 1N
- Performance Status > 2
- Stade III-IV

**LMNH, ≤ 60ans**  
**Lymphome T non-anaplasique**

\* Nombre de facteurs de mauvais pronostic (aaIPI) ?

**0 facteur = aaIPI 0**

**Recommandation ONCORA :**  
3 cures d'ACVBP + consolidation classique

**1-3 facteurs = aa IPI 1-3**

**Recommandation ONCORA :**

- 4 cures d'ACVBP + greffe si possible ou consolidation classique
- 2 cures de Méthotrexate + 4 cures d'Ifosfamide VP16 + 2 cures d'Aracytine sous-cutanée
- + prophylaxie neuroméningée (ponction lombaire et injection intrathécale)

 Inclusion dans des protocoles prospectifs

Surveillance  
👉 page 22

**aalPI \*** (Index Pronostic International ajusté à l'âge)

- LDH > 1N
- Performance Status > 2
- Stade III-IV

**LMNH, > 60ans**  
**Lymphome diffus à grandes cellules B**

\* Nombre de facteurs de mauvais pronostic (aalPI) ?

**0 facteur = aa IPI 0**

**Recommandation ONCORA :**

- 6 cures de R-CHOP en fonction de l'évaluation à 4 cures
- pas de ponction lombaire

**1-3 facteurs = aalPI 1-3**

Age ?

**< 80 ans**

**Recommandation ONCORA :**

- 8 cures de R-CHOP tous les 21 jours si pas de contre-indication cardiaque
  - A discuter en RCP :**
    - R-CHOP 14
    - exploration cardiaque après 4 cures
  - prophylaxie neuroméningée : 4 ponctions lombaires + injection intrathécale pour les IPI 2-3
  - 👉 Si contre-indication cardiaque aux anthracyclines :
    - Holoxan VP16 tous les 15 jours avec ou sans Rituximab
    - Carbo DHAP adapté avec ou sans Rituximab
- ou inclusion si possible dans les protocoles prospectifs

**> 80 ans**

**Recommandation ONCORA :**

- 6 cures de mini-CEOP + Rituximab + facteurs de croissance
- 👉 si PS ≥ 2 et/ou état cardiaque mauvais : traitement palliatif

Surveillance

👉 page 22

\* exclure LMNH T  
cutanés primitifs

**aaIPI** \* (Index Pronostic International  
ajusté à l'âge)

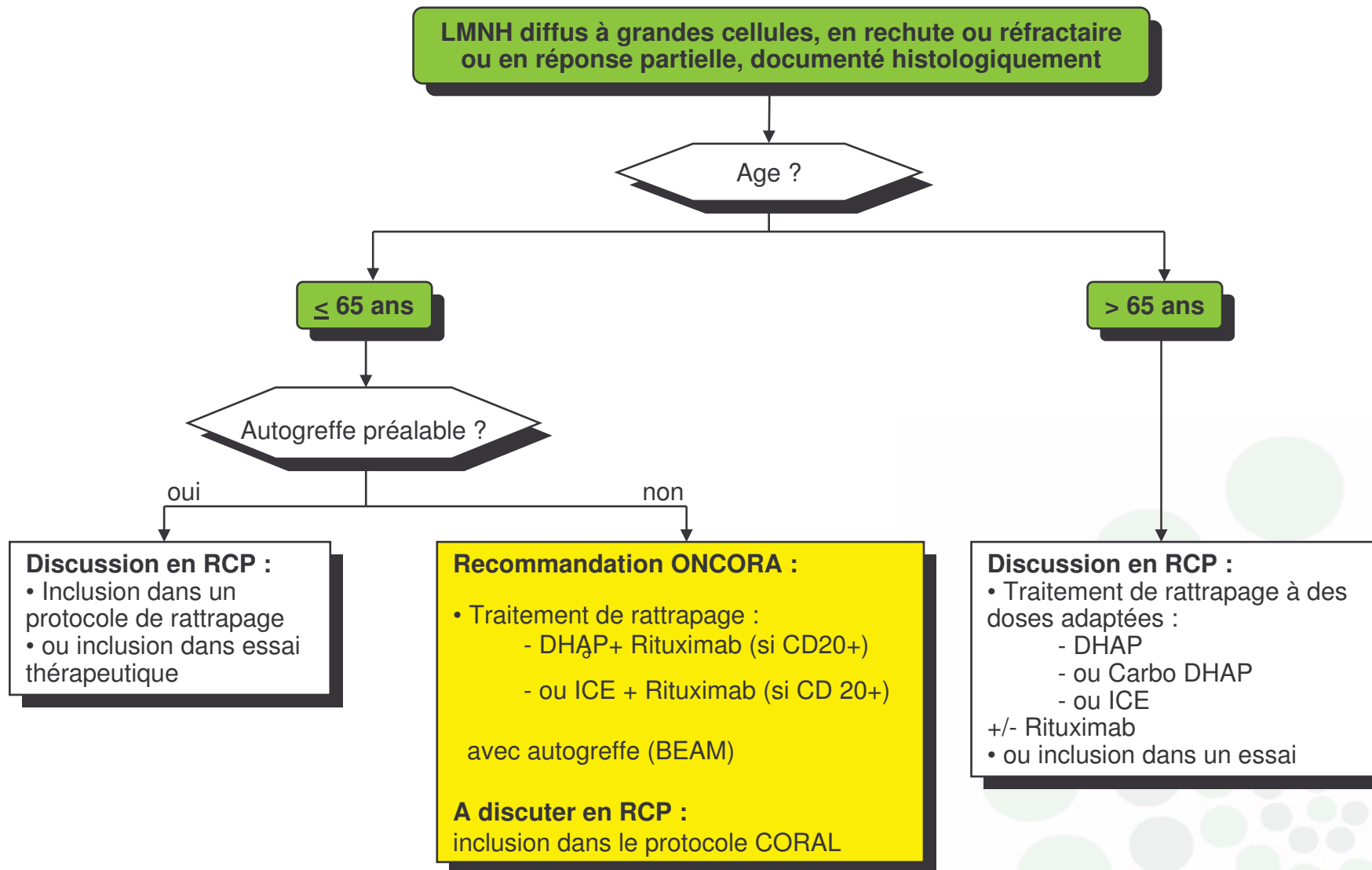
- LDH > 1N
- Performance Status > 2
- Stade III-IV

**LMNH, sujet > 60 ans**  
**Lymphome T**

**Recommandation ONCORA :**

- 8 cures de CHOP quel que soit l'IPI
- ou inclusion dans des protocoles prospectifs

Surveillance  
👉 page 22

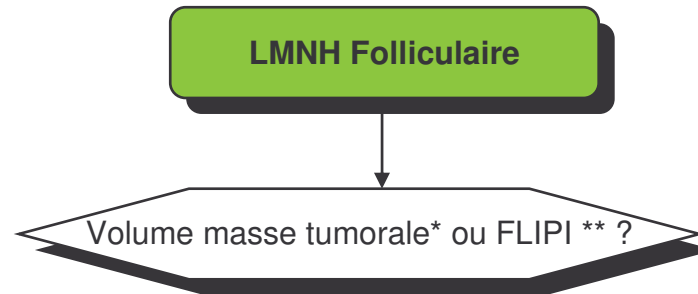


Surveillance  
☞ page 22

**\*\* Définition du FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) :**

- Age :  $\geq 60$
- Classification Ann Arbor : stades III-IV
- Taux d'hémoglobine :  $< 12$  g/Dl
- Taux de LDH :  $> N$
- Nombre de sites ganglionnaires :  $\geq 5$

Si 0-1 facteur : bas risque  
Si 2 facteurs : risque moyen  
Si 3 facteurs ou plus : risque élevé




**\* Critères de forte masse tumorale du GELF:**

- LDH  $> N$  et /ou  $\beta 2m \geq 3$  mg/l
- **et/ou** PS  $\geq 2$ , ou présence de signes B
  - T°  $> 38^{\circ}C$  pendant plus d'1 semaine
  - Perte de poids  $> 10\%$  dans les 6 mois précédents
  - Sueurs nocturnes
- **et/ou** masse tumorale  $\geq 7$  cm ou épanchement dans une séreuse ou syndrome compressif ou splénomégalie symptomatique

**Faible masse tumorale  
ou FLIPI 0,1**

**Recommandation ONCORA :**  
Surveillance ou inclusion dans un essai thérapeutique

**A discuter en RCP :** 4 cures de Rituximab

 Si localisation ganglionnaire unique non totalement réséquée : radiothérapie

**Forte masse tumorale  
ou FLIPI  $\geq 2$**

**Recommandation ONCORA :**

- 6 cures de CHOP + Rituximab (RCHOP) à 3 semaines d'intervalle
- + 2 cures de Rituximab à 3 semaines d'intervalle

**A discuter en RCP :**

- 8 RCVP sauf pour grade 3B (préférer RCHOP)
- ou inclusion dans des protocoles prospectifs (PRIMA)

Surveillance  
☞ page 22

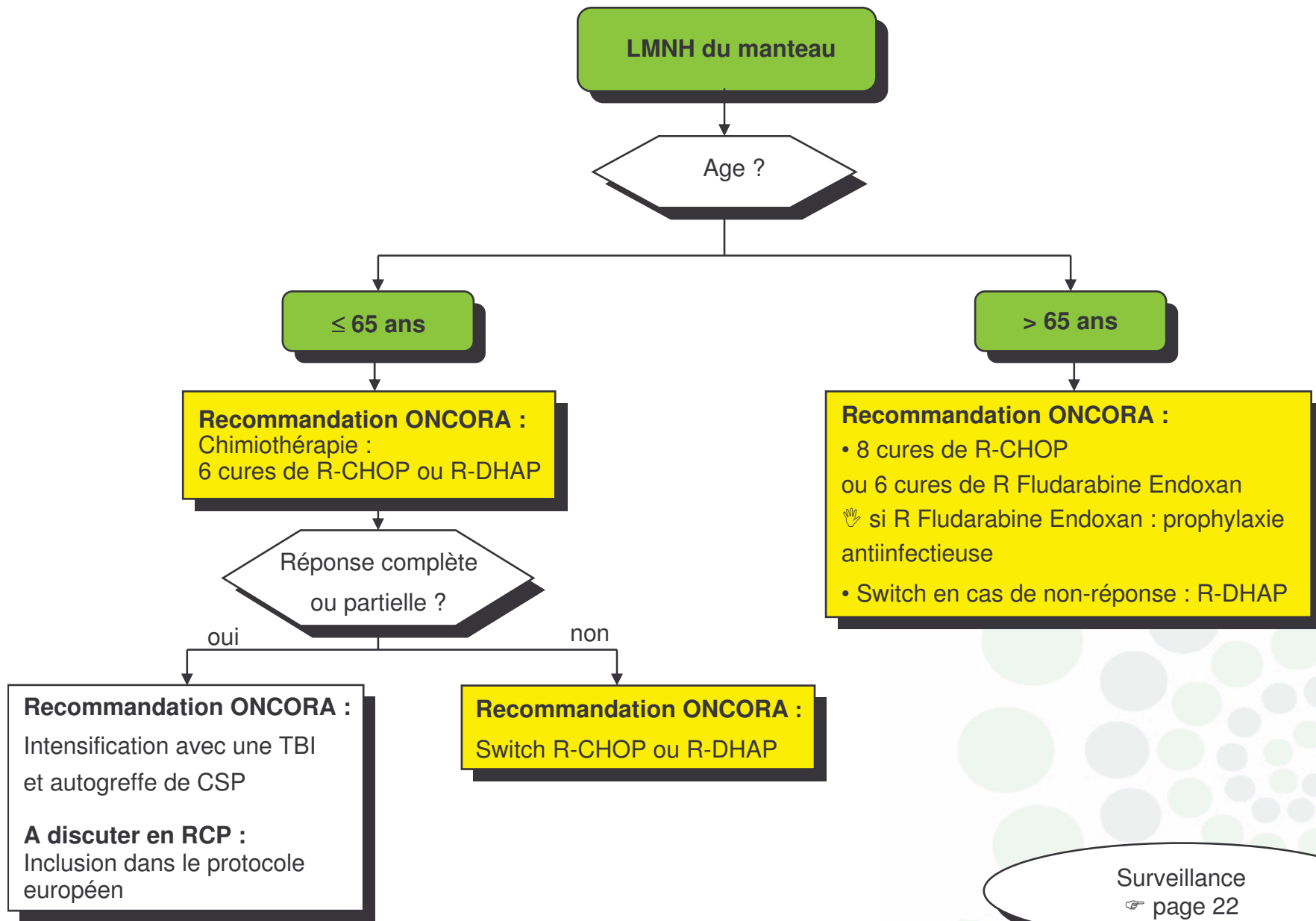
### Rechutes des LMNH folliculaires

#### **A discuter en RCP :**

En fonction de l'âge, du caractère de faible ou forte masse tumorale, de la précocité ou non de la rechute :

- Rituximab seul
- chimiothérapie de rattrapage avec Rituximab, avec ou sans autogreffe de moelle, et Rituximab en entretien chez les répondeurs
- miniallogreffe
- Zevalin

Surveillance  
☞ page 22



SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT INITIAL (hors protocole)

Examens	1 <sup>re</sup> année	2 <sup>e</sup> année	>2 <sup>ème</sup> année
Examen clinique	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	1fois / an
Bilan biologique	Si point d'appel		
Radiographie pulmonaire et scanner	optionnel (en fonction de la localisation)		
Toxicité tardive du traitement	-	-	-1fois / an
2 <sup>e</sup> cancer	-	-	-1fois / an

**Légende :**

ACVBP : Adriblastine - Cyclophosphamide - Vindésine - Bléomycine - Prednisone  
 BEAM : BCNU - Etoposide - Aracytine - Melphalan  
 (R)-CHOP : (Rituximab) Cyclophosphamide - Oncovin - Prednisone - Adriblastine  
 Mini-CEOP : Cyclophosphamide - Epirubicine - Oncovin - Prednisone  
 BEAC : BCNU - Etoposide - Aracytine - Cyclophosphamide  
 (R)-DHAP : (Rituximab) Cisplatine - Dexaméthasone - Aracytine  
 Mini-CHVP : Vépéside - Adriblastine - Cyclophosphamide - Prednisone