

CHIMIOThERAPIE des LYMPHOMES NON HODGKINIENS

SCHEMAS THERAPEUTIQUES

CENTRE HENRI-BECQUEREL – ROUEN
SERVICE d' HEMATOLOGIE – Pr H.TILLY



THESAURUS CHIMIOThERAPIE LNH B DIFFUS A GRANDES CELLULES

Ce référentiel a été élaboré par le centre de référence dans le traitement des lymphomes en Haute Normandie : Centre Henri Becquerel et l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique de Haute-Normandie (OMéDIT). Il fera l'objet d'une mise à jour annuelle prenant en compte les recommandations nationales de pratique clinique.

Le prescripteur se réserve le droit d'adapter la posologie et le rythme d'administration si l'état physiologique, la tolérance et/ou les traitements antérieurs reçus par le patient le justifient.

Le nombre de cycles est indiqué lorsque des données de la littérature ont été établies.

La chronologie d'administration des molécules de chimiothérapie correspond à l'ordre d'apparition des molécules dans les tableaux.

L'hématologie change rapidement, la règle dans la discipline est de proposer au patient l'inclusion dans un essai thérapeutique quand il existe. Le standard est un pis aller qui reflète les résultats de la précédente génération d'essais cliniques.

Références: Dossier du CNHIM Anticancéreux: utilisation pratique 7ème édition, décembre 2013 ; Vidal Hoptimal 2013; Dorosz 2013; Protocoles antiémétiques: ASCO 2006; MASCC 2007; National Comprehensive Cancer Network Clinical (NCNN) : practice Guidelines in Oncology Antiemesis 2011; J.- P. Durand, I. Madeleine, F. Scotté : Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, Bull Cancer 2009, 96: 951-960.

Niveau émétisant des protocoles de chimiothérapie: Dossier du CNHIM Anticancéreux: utilisation pratique 6ème édition, novembre 2008, XXIX, 5-6 et Thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse, OMEDIT Centre (The Oncologist 2007 ; 12 : 1143 – 1150 : Directives pour le traitement antiémétique des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie : recommandations antérieures, actuelles et futures. Dossier du CNHIM ; novembre 2008, XXIX, 5-6. Bulletin du cancer ; volume 96 : N°9, septembre 2009 : Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. JP Durand, I. Madelaine, F Cotté).

Recommandations de prise en charge du risque de neutropénie fébrile: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Aapro MS, and al. (European Journal of cancer 2011; 47:8-32).

PREMIERE LIGNE

COP

LUCE J. K., GAMBLE J. F., Wilson H. E. Cancer 1971, 28 : 306

J 1	Rang	Voie
METHYLPREDNISOLONE 60 mg/m ²	1	V
ENDOXAN 300 mg/m ² 250 ml 0.9 NaCl en 1 heure	2	
VINCRIStINE 1 mg/m ² 100 ml 0.9 % NaCl en 10 min	3	



Commentaires :

Vincristine : Dose maximale 2 mg par injection ; dose maximale cumulée: 30 à 50 mg

Rinçage avec chlorure de sodium 0,9%: 250 ml

De J2 à J7, Solupred: 60 mg par m² par jour en Per Os à domicile

Risque de neutropénie fébrile: < 10 % Potentiel émétisant: moyen

Traitement antiémétique recommandé: Phase aiguë: Sétron J1 + Corticoïde J1 + Aprepitant J1

Phase retardée: Aprepitant J2 J3

R-CHOP

Coiffier B et al N. Eng J. Med. 2002 Jan 24; 346(4): 235-42

J 1	Rang	Voie
METHYLPREDNISOLONE 40 mg/m ²	1	IV
RITUXIMAB 375 mg/m ² 500 ml 0.9 % NaCl en 5 heures	2	
DOXORUBICINE 50 mg/m ² 250 ml 0.9 % NaCl en 1 heure	3	
ENDOXAN * 750 mg/m ² 500 ml 0.9 % NaCl en 1 heure	4	
UROMITEXAN 250 mg/m ²	5	
VINCRIStINE 1,40 mg/m ² 100 ml 0.9 % NaCl en 10 min	6	
UROMITEXAN 500 mg/m ²	7	PO
UROMITEXAN 500 mg/m ²	8	



Commentaires :

De J2 à J5, Prednisone: 40 mg par m² par jour en Per Os à domicile

Vincristine : Dose maximale 2 mg par injection ; dose maximale cumulée: 30 à 50 mg

Cardiotoxicité Doxorubicine si dose cumulée ≥ 550 mg/m² Rinçage avec chlorure de sodium 0,9%: 250 ml

Prophylaxie anti-infectieuse systématique (Bactrim, Zelitrex)

Prophylaxie neuro-méningée à discuter au cas par cas.

Risque de neutropénie fébrile: 10 à 20%

Traitement par G-CSF à discuter en fonction des facteurs de risque de neutropénie fébrile du patient et surtout de l'âge.

Potentiel émétisant: moyen

Traitement antiémétique recommandé: Phase aiguë: Sétron J1 + Corticoïde J1 + Aprepitant J1

Phase retardée: Aprepitant J2 J3

R-Mini CHOP

Peyrade F et al, Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) investigators. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011 May;12(5):460-8.

J 1	Rang	Voie
METHYLPREDNISOLONE 40 mg/m ²	1	i.v.
RITUXIMAB 375 mg/m ² 500 ml 0.9 % NaCl en 5 heures	2	
DOXORUBICINE 25 mg/m ² 250 ml 0.9 % NaCl en 1 heure	3	
ENDOXAN 400 mg/m ² 250 ml 0.9 % NaCl en 1 heure	4	
VINCRISTINE 1mg / jour 100 ml 0.9 % NaCl en 10 min	5	



Commentaires :

J2 à J5, Prednisone : 40 mg par m² en Per Os par jour à domicile
 Vincristine : Dose max 2 mg par injection ; dose maximale cumulée: 30 à 50 mg
 Cardiotoxicité Doxorubicine si dose cumulée ≥ 550 mg/m²
 Prophylaxie anti-infectieuse systématique (Bactrim, Zelitrex ..)
 Prophylaxie neuro-méningée à discuter au cas par cas

Risque de neutropénie fébrile: < 10 %

Traitement par G-CSF à discuter en fonction des facteurs de risque de neutropénie fébrile du patient et surtout de l'âge.

Potentiel émétisant: moyen

Traitement antiémétique recommandé: Phase aiguë: Sétron J1 + Corticoïde J1 + Aprepitant J1
 Phase retardée: Aprepitant J2 J3

DEUXIEME LIGNE

R-DHAP

J 1	J 2	J 3	J 4	Rang	Voie
DEXAMETHASONE 40 mg/j	DEXAMETHASONE 40 mg/j	DEXAMETHASONE 40 mg/j	DEXAMETHASONE 40 mg/j	1	V
RITUXIMAB 375 mg/m ² 500 ml 0.9 % NaCl en 5 heures		CYTARABINE 2000 mg/m ² / 3h 250 G5% en 3 heures		2	
CISPLATINE 100 mg/m ² 250 ml 0,9% NaCl en 1 heure		CYTARABINE 2000 mg/m ² / 3h 250 G5% en 3 heures		3	



Commentaires :

Aracytine : Administration de collyre Bacicoline : 1 goutte 4 fois par jour dans chaque oeil

Cisplatine :

- Pas de cisplatine si Clairance créatinine < 60 mL/min
- Dose cumulative maximale : 600 à 1000 mg/m² → Ne dépasser cette dose cumulative qu'après s'être assuré que les fonctions rénales et auditives sont correctes
- Hydratation : cf protocole régional

Risque de neutropénie fébrile: >20% J6 à J13: Traitement par G-CSF recommandé

Potentiel émétisant: Haut (cisplatine)

Traitement antiémétique recommandé: Phase aiguë : Sétron J1 + Corticoïde J1 + Aprepitant J1

Phase retardée: Aprepitant J2 J3 + Corticoïdes J2 à J4

Références :

Mey UJ et al Leuk. Lymphoma 47(2006) : 2558-2566

Gisselbrecht C et al , J Clin Oncol. 2012 Dec 20;30(36):4462-9. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma.

R-DHAOX

J 1	J 2	J 3	J 4	Rang	Voie
DEXAMETHASONE 40 mg/j	DEXAMETHASONE 40 mg/j	DEXAMETHASONE 40 mg/j	DEXAMETHASONE 40 mg/j	1	IV
RITUXIMAB 375 mg/m ² 500 ml 0.9 % NaCl en 5 heures	CYTARABINE 2000 mg/m ² / 3h 250 G5% en 3 heures			2	
OXALIPLATINE 130 mg/m ² 250 ml G5% en 1 heure	CYTARABINE 2000 mg/m ² / 3h 250 G5% en 3 heures			3	



Commentaires :

A J2 Aracytine sera à administrer toutes les 12 heures

Aracytine : Administration de collyre Bacicoline : 1 goutte 4 fois par jour dans chaque œil

Neurotoxicité de l'Oxaliplatine si dose maximale cumulée >800 mg/m²

Risque de neutropénie fébrile: >20% J6 à J13 : Traitement par G-CSF recommandé

Potentiel émétisant: moyen

Traitement antiémétique recommandé: Phase aiguë: Sétron J1 + Corticoïde J1 + Aprepitant J1

Phase retardée: Aprepitant J2 J3

Références :

Rigacci L et al , Cancer. 2010 Oct 1;116(19):4573-9. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin)±rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma.

Lignon J et al , Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010 Aug;10(4):262-9. . Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma.

R-ICE

J 1	J 2	J 3	Rang	Voie
RITUXIMAB 375 mg/m ² 500 ml 0.9 % NaCl en 5 heures	CARBOPLATINE 5 mg/ml.min 500 ml 0,9 % NaCl	ETOPOSIDE 100 mg/m ² 500 ml 0,9 % NaCl	1	IV
ETOPOSIDE 100 mg/m ² 500 ml 0,9 % NaCl	ETOPOSIDE 100 mg/m ² 500 ml 0,9 % NaCl		2	
	HOLOXAN 5000 mg/m ²		3	
	UROMITEXAN 5000 mg/m ²		4	



Commentaires :

Holoxan : à J2, pendant l'administration,

Surveillance du pH urinaire, de la diurèse et Hemastix toutes les 4 heures

-si pH<7, Bicarbonate de sodium 1,4%: 250 ml en 30 minutes

-si diurèse < 800 ml toutes les 8 heures : administrer Diamox ¼ ampoule et **avertir le médecin** (après correction du pH)

Carboplatine : La dose de carboplatine (mg) est calculée par la formule de Calvert :

Dose (mg) = AUC x (GFR +25)

GFR : filtration glomérulaire (ml/min)

AUC : aire sous la courbe (mg/ml xmin)

Risque de neutropénie fébrile: > 20%

Traitement par G-CSF recommandé.

Potentiel émétisant: moyen

Traitement antiémétique recommandé: Phase aiguë: Sétron J1 + Corticoïde J1 + Aprepitant J1

Phase retardée: Aprepitant J2 J3

Références :

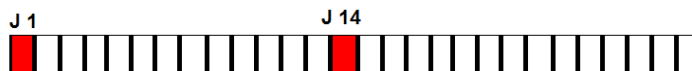
Kewalramani T et al .Blood. 2004 May 15;103(10):3684-8. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma.

R-GEMOX 1 jour

J 1	Rang	Voie
RITUXIMAB 375 mg/m ² 500 ml 0.9 % NaCl en 5 heures	1	IV
GEMCITABINE 1000 mg/m ² 250 ml 0,9% NaCl en 1 heure	2	
OXALIPLATINE 100 mg/m ² 250 ml G5% en 1 heure	3	

R-GEMOX 2 jours

J 1	J 2	Rang	Voie
RITUXIMAB 375 mg/m ² 500 ml 0.9 % NaCl en 5 heures	GEMCITABINE 1000 mg/m ² 250 ml 0,9% NaCl en 1 heure	1	IV
	OXALIPLATINE 100 mg/m ² 250 ml G5% en 1 heure	2	



Commentaires :

Neurotoxicité de l'Oxaliplatine si dose maximale cumulée >800 mg/m²

Risque de neutropénie fébrile : 10 à 20%

Traitement par G-CSF à discuter en fonction des facteurs de risque de neutropénie fébrile du patient

Potentiel émétisant: moyen

Traitement antiémétique recommandé: Phase aiguë: Sétron J1 + Corticoïde J1 + Aprepitant J1

Phase retardée: Aprepitant J2 J3

Référence :

Lopez et al , Eur.J. Haematology 80(2008) : 127-132

R-BENDA 2 jours

J 1	J 2	Rang	Voie
RITUXIMAB 375 mg/m ² 500 ml 0.9 % NaCl en 5 heures	BENDAMUSTINE 120 ou 90 mg/m ²	1	≡
BENDAMUSTINE 120 ou 90 mg/m ²		2	

R-BENDA 3 jours

J 1	J 2	J 3	Rang	Voie
RITUXIMAB 375 mg/m ² 500 ml 0.9 % NaCl en 5 heures	BENDAMUSTINE 90 mg/m ²	BENDAMUSTINE 90 mg/m ²	1	≡



Commentaires :

Si réaction allergique à la Bendamustine lors des cures précédentes, prévoir une prémédication anti allergique

Rinçage avec chlorure de sodium 0,9%: 250 ml

Risque de neutropénie fébrile: < 10 %

Traitement par G-CSF à discuter en fonction des facteurs de risque de neutropénie fébrile du patient.

Potentiel émétisant: moyen

Traitement antiémétique recommandé: Phase aiguë: Sétron J1 + Corticoïde J1 + Aprepitant J1 / Phase retardée: Aprepitant J2 J3

Références :

Vacirca JL et al , Ann Hematol. 2013 Aug 17. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma.

Ohmachi K et al , J Clin Oncol. 2013 Jun 10;31(17):2103-9. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.

Indications Thérapeutiques

AGE	< 60			60-80		>80	
	IPlaa 0	IPlaa 1	IPlaa 2-3	IPlaa 0	60-80 IPlaa 1-3	FIT	UNFIT ou avec cardiopathie
Conseillé Essai clinique	LNH09-1B	GAINED	GAINED	LNH09-1B	REMARC	SENIOR	
Sinon	R-ACVBP 14x3 + Conso sequentielle	R-ACVBP 14x4 + Conso sequentielle selon LNH 03-07	R-ACVBP 14x4 + HDCT+ASCT Prophylaxie IT	R-CHOP 21 x 6	R-CHOP 21 x 8 IPlaa 1-3 Prophylaxie IT	R-mini-CHOP 21 x 6	Prise en charge Palliative (BSC)
Ou	R-CHOP 21 x 6				R-CHOP 21 x 6 IPI 0)		Switch DAUNORUBICINE par ETOPOSIDE (X) R-CXOP 21 x 6
Première rechute							
	Eligible à la greffe			Non éligible à la greffe			
	R-ICE, R-DHAP ou R-DHAOX puis Autogreffe conditionnée par BEAM			R-GEMOX x 6			
				Essais cliniques			

Commentaires Généraux

Concernant l'ENDOXAN :

Avec l'ENDOXAN, UROMITEXAN:

1ère dose en IV dans la poche d'ENDOXAN à H0

2ème dose en Per Os (dose IVx2) à H+2

3ème dose en Per Os (dose IVx2) à H+6

Concernant le Rituximab :

PREMEDICATION ORALE Rituximab :

H-30 min, Paracétamol: 1 g

H-30 min, POLARAMINE RETARD: 1 comprimé

A la 1ère cure, commencer avec un débit du Rituximab de 50 mg par heure, puis augmenter le débit de 50 mg par heure toutes les 30 minutes jusqu'à atteindre un débit de 400 mg par heure maximum

Pour les cures suivantes, commencer avec un débit de 100 mg par heure, puis augmenter le débit de 100 mg par heure toutes les 30 minutes jusqu'à atteindre un débit de 400 mg par heure maximum

A la 1ère cure, SURVEILLANCE POULS, PRESSION ARTERIELLE, FREQUENCE RESPIRATOIRE, TEMPERATURE toutes les 15 minutes pendant la première heure puis toutes les heures. Pour les cures suivantes, SURVEILLANCE toutes les 30 minutes

Pour obtenir le débit à régler, calculer ainsi:

$$\text{ml/h} = \frac{50 \text{ mg (ou 100 mg)}}{\text{Dose (colonne 4) / 500}}$$

Par exemple, 625 mg à administrer à la première cure avec un débit de 50 mg par heure :

$$\text{ml/h} = \frac{50}{625/500} = 40$$