



RÉFÉRENTIEL D'AUTO-ÉVALUATION DES PRATIQUES EN HÉMATOLOGIE

Lymphomes malins

Décembre 2004

I. PROMOTEUR

Les recommandations professionnelles sur le thème les « Lymphomes malins » ont été élaborées à la demande de la Société française d'hématologie et de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.

II. SOURCES

Les objectifs du groupe de travail ont été de définir des recommandations pour la prise en charge des patients présentant un lymphome malin. Cette prise en charge nécessite une démarche précise qui a évolué avec les récentes avancées morphologiques, radiologiques et thérapeutiques. Ces objectifs ont été élaborés pour conduire une démarche de qualité basée sur les connaissances actuelles et reconnues sur le plan international. Les sources ont été les publications internationales et nationales décrites ci-dessous :

- *Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group* (Cheson, Horning *et al.*, 1999) ;
- Standards – Options – Recommandations : maladie de Hodgkin (Fermé, Cosset *et al.*, 1999) et lymphomes cérébraux (Blay, 1999) (FNCLCC) ;
- Conférence de consensus suédoise (Kimby, Brandt *et al.*, 2001) ;
- Information aux patients – Plan cancer 2007 ministère de la Santé www.santé.gouv.fr.

III. CIBLE PROFESSIONNELLE

Tout médecin hospitalier ou non hospitalier, spécialiste ou non spécialiste amené à participer au diagnostic de cette pathologie (médecin, chirurgien, anatomo-pathologiste).

IV. PATIENTS CONCERNÉS

Patients présentant une adénopathie ou une masse extra-ganglionnaire avec suspicion de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien.

V. OBJECTIFS DE QUALITÉ

Les objectifs de qualité envisagés par le groupe de travail pour la prise en charge d'un lymphome malin, hodgkinien ou non hodgkinien, sont :

- Le diagnostic positif de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, repose sur l'examen histologique d'une biopsie tissulaire.

Question A : Quelle est la stratégie conseillée nécessaire pour affirmer le diagnostic de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien ?

- Le diagnostic de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, peut requérir des expertises complémentaires (immunologique, cytogénétique, de biologie moléculaire) pour déterminer le traitement.

Question B : Pour quels malades est-il nécessaire de demander des expertises complémentaires pour porter le diagnostic de lymphome malin ?

- La prise en charge thérapeutique au diagnostic d'un patient présentant un lymphome malin, hodgkinien ou non hodgkinien, repose sur l'évaluation de l'extension de la maladie.

Question C : Comment évaluer l'extension ganglionnaire et extra-ganglionnaire d'un lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, au diagnostic ?

- L'établissement d'un diagnostic de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, doit aboutir à l'information du patient concernant le diagnostic et les grandes lignes du schéma thérapeutique.

Question D : Quelle est la meilleure stratégie pour annoncer au patient qu'il présente un lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, et lui expliquer les grandes lignes du schéma thérapeutique ?

VI. GRILLE DE RECUEIL DES INFORMATIONS

Notez une seule réponse par case :

O si la réponse est OUI

N si la réponse est NON

NA si la question ne s'applique pas à ce patient ou à votre pratique (précisez dans la zone de commentaires). N'hésitez pas à ajouter des informations qualitatives !

N° d'anonymat :

Date :

Temps passé à cette évaluation :

Objectif A		Objectif B		Objectif C		Objectif D	
Le diagnostic positif de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, repose sur l'examen histologique d'une biopsie tissulaire.		Le diagnostic de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, peut requérir des expertises complémentaires (immunologique, cytogénétique, de biologie moléculaire) pour déterminer le traitement.		La prise en charge thérapeutique au diagnostic d'un patient présentant un lymphome malin, hodgkinien ou non hodgkinien, repose sur l'évaluation de l'extension de la maladie.		L'établissement d'un diagnostic de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, doit aboutir à l'information du patient concernant le diagnostic et les grandes lignes du schéma thérapeutique.	
<i>Le dossier contient-il le résultat de l'examen histologique ?</i>		<i>Le dossier clinique contient-il un résultat d'analyse phénotypique ?</i>		<i>Le dossier clinique contient-il un résultat de scanner thoraco-abdomino-pelvien réalisé avant le début du traitement ?</i>		<i>Le dossier contient-il une trace de l'information délivrée au patient et contient-il une trace de l'information adressée aux correspondants ?</i>	
<i>Le dossier clinique du patient contient-il un résultat interprété de l'hémogramme précédant la biopsie chirurgicale ?</i>		<i>La conclusion du compte rendu histologique établit-elle un diagnostic selon les critères de la classification histologique de l'OMS (Jaffe, Harris et al. 2001) ? Dans le cas contraire, un avis spécialisé doit être demandé. Un compte-rendu de cet avis spécialisé est-il alors dans le dossier ?</i>		<i>Le compte rendu du scanner thoraco-abdomino-pelvien mentionne-t-il les mesures des lésions tumorales ?</i>		<i>Si la participation à un essai thérapeutique n'a pas été proposée au patient présentant un lymphome malin, la raison de la non-inclusion est-elle documentée dans son dossier clinique ?</i>	
<i>Le dossier clinique contient-il un document témoignant d'une information conjointe au chirurgien et à l'anatomo-pathologiste de la réalisation d'une biopsie ganglionnaire pour laquelle le diagnostic de lymphome malin est suspecté ?</i>		<i>Est-ce que l'on trouve la trace de la congélation du prélèvement et de sa localisation dans le dossier ?</i>		<i>Le dossier clinique du patient contient-il un résultat d'examen histologique de biopsie de moelle ?</i>		<i>Le double du formulaire de consentement éclairé, signé par le patient lors d'une inclusion dans un essai thérapeutique, a-t-il été archivé ?</i>	

Référentiel d'auto-évaluation des pratiques en hématologie

Objectif A		Objectif B		Objectif C		Objectif D	
Le diagnostic positif de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, repose sur l'examen histologique d'une biopsie tissulaire.		Le diagnostic de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, peut requérir des expertises complémentaires (immunologique, cytogénétique, de biologie moléculaire) pour déterminer le traitement.		La prise en charge thérapeutique au diagnostic d'un patient présentant un lymphome malin, hodgkinien ou non hodgkinien, repose sur l'évaluation de l'extension de la maladie.		L'établissement d'un diagnostic de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, doit aboutir à l'information du patient concernant le diagnostic et les grandes lignes du schéma thérapeutique.	
<i>Existe-t-il dans le dossier un compte rendu d'examen histologique extemporané en cas de chirurgie large ?</i>				<i>Les résultats des examens biologiques suivants : l'hémogramme, le taux de LDH, la créatininémie, l'uricémie, le taux de b2microglobuline, les sérologies des virus des hépatites non-A, sont-ils présents dans le dossier clinique du patient ?</i>			
VOS OBSERVATIONS ET COMMENTAIRES POUR CETTE AUTO-ÉVALUATION :				<i>Le dossier clinique contient-il un résultat de la sérologie VIH ?</i>			
				<i>Existe-t-il dans le dossier la trace d'une concertation pluridisciplinaire pour décider la prise en charge thérapeutique du patient ?</i>			

ANNEXE 1. LE GUIDE D'UTILISATION

A. Le diagnostic positif de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, repose sur l'examen histologique d'une biopsie tissulaire (Jaffe et al., 2001; Kimby et al., 2001).

Question A: Quelle est la stratégie conseillée nécessaire pour affirmer le diagnostic de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien ?

• CRITÈRES

- 1. Le diagnostic initial de lymphome malin repose obligatoirement sur une biopsie de la lésion révélatrice, ganglionnaire ou extra-ganglionnaire (amygdale, peau, estomac, etc.), en vue de l'examen histologique.**

Le dossier contient-il le résultat de l'examen histologique ?

Les lymphomes malins, de type hodgkinien ou non hodgkinien, représentent un groupe de maladies hétérogènes résultant de la prolifération maligne de cellules lymphoïdes matures à différents stades de différenciation. Cette prolifération peut se faire aux dépens d'un organe ganglionnaire (ganglion, rate) ou extra-ganglionnaire (peau, estomac, poumon, etc.). Le diagnostic positif de lymphome malin repose sur l'examen histologique de la biopsie tissulaire réalisée à partir de la lésion responsable des symptômes de la maladie, lésion ganglionnaire ou extra-ganglionnaire. Le diagnostic positif de lymphome malin sur le seul examen cytologique doit être évité sauf en cas exceptionnel d'impossibilité de réalisation d'une biopsie.

- 2. Avant de réaliser la biopsie tissulaire, un hémogramme complet avec formule leucocytaire doit être réalisé et interprété.**

Le dossier clinique du patient contient-il un résultat interprété de l'hémogramme précédant la biopsie chirurgicale ?

L'hémogramme va informer le praticien sur la représentation normale ou non des différentes lignées sanguines, et sur la présence de cellules anormales. Ces cellules anormales peuvent être le témoin d'une infiltration sanguine par le lymphome malin ou d'une autre pathologie lymphoïde. Un patient présentant une hyperlymphocytose typée « leucémie lymphoïde chronique » ne requiert pas de biopsie ganglionnaire pour établir le diagnostic positif de l'hémopathie maligne. Chez un patient présentant un syndrome mononucléosique, les différentes étiologies infectieuses ou allergiques seront recherchées sans prélèvement biopsique.

- 3. Avant la biopsie, le chirurgien et l'anatomo-pathologiste ont été prévenus de la possibilité d'un diagnostic de lymphome malin de type hodgkinien ou non hodgkinien.**

Le dossier clinique contient-il un document témoignant d'une information conjointe au chirurgien et à l'anatomo-pathologiste de la réalisation d'une biopsie ganglionnaire pour laquelle le diagnostic de lymphome malin est suspecté ?

Le diagnostic positif de lymphome malin nécessite la réalisation d'une biopsie tissulaire à partir de laquelle un certain nombre d'examen va être réalisé : immuno-marquage, cytogénétique, biologie moléculaire, congélation, etc. La bonne réalisation de ces examens spécialisés nécessite une coordination entre le chirurgien qui va réaliser la biopsie et l'anatomo-pathologiste qui va réceptionner la biopsie et veiller à l'exécution de ces examens. Cette coordination ne peut être optimale que si une communication a été réalisée avant l'intervention.

4. La chirurgie dans le cadre des lymphomes malins a un objectif diagnostique et n'est pas réalisée dans un but d'exérèse carcinologique.

Existe-t-il dans le dossier un compte rendu d'examen histologique extemporané en cas de chirurgie large ?

Lorsque le chirurgien prévoit, en fonction des données de la clinique et de l'imagerie, de pratiquer un geste de résection élargie, il doit préalablement prévoir un examen histologique extemporané afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une tumeur d'origine lymphoïde auquel cas la chirurgie d'exérèse de type carcinologique est inutile.

B. Le diagnostic de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, peut requérir des expertises complémentaires.

Question B : Pour quels malades est-il nécessaire de demander des expertises complémentaires pour porter le diagnostic de lymphome malin ?

• **CRITÈRES**

1. Un phénotypage immunologique minimum est toujours nécessaire pour confirmer le diagnostic et le sous-type de lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien (Turner, Hughes *et al.*, 2004). Les anticorps utilisés en routine sont au minimum (Blay, 1999 ; Jaffe, Harris *et al.*, 2001) :

- anti-CD45 (pan-leucocyte) ;
- anti-CD3 (pan-T) ;
- anti-CD20 (pan-B).

Le dossier clinique contient-il un résultat d'analyse phénotypique immunologique ?

Les principes de la classification des lymphomes malins, hodgkiniens ou non hodgkiniens, sont basés sur des critères multiples comprenant, par exemple, des critères cliniques, morphologiques, immunophénotypiques. L'immunophénotypage est utilisé pour distinguer les lymphomes malins des tumeurs non lymphoïdes et des proliférations réactionnelles (Jaffe, Harris *et al.*, 2001). Aucun antigène n'est spécifique d'une maladie néoplasique, et un panel d'anticorps (AC) est nécessaire pour établir un diagnostic correct. Pour affirmer le diagnostic de lymphomes malins, la combinaison minimale d'AC est représentée par l'AC anti-CD45 (pan-leucocyte), l'AC anti-CD3 (pan-T), et l'AC anti-CD20 (pan-B).

2. Le diagnostic de lymphome malin, hodgkinien ou non hodgkinien, doit être conforme à la dernière classification histologique de l'OMS (Jaffe, Harris *et al.*, 2001).

*2a. La conclusion du compte rendu histologique établit-elle un diagnostic selon les critères de la classification histologique de l'OMS (Jaffe, Harris *et al.*, 2001) ?*

2b. Dans le cas contraire, un avis spécialisé doit être demandé. Un compte rendu de cet avis spécialisé est-il alors dans le dossier ?

Le compte rendu histologique comporte la description des lésions et une conclusion tenant compte des renseignements cliniques. Cette conclusion doit se référer à la classification la plus récente des lymphomes malins. La classification actuellement utilisée est celle publiée en 2001 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (Jaffe, Harris *et al.*, 2001). Si la conclusion est imprécise par difficulté diagnostique, un avis spécialisé doit être demandé auprès d'un expert en histo-pathologie hématologique. Le compte rendu histologique de la relecture est transmis au médecin prescripteur.

3. Un prélèvement congelé de la pièce de biopsie est hautement souhaitable.

Est-ce que l'on trouve la trace de la congélation du prélèvement et de sa localisation dans le dossier ?

Le prélèvement congelé va permettre la réalisation d'examens complémentaires pour les cas où le diagnostic est difficile. Ces examens complémentaires pourront être la recherche de la clonalité B ou T par biologie moléculaire, la recherche d'anomalies cytogénétiques caractéristiques par FISH (fluorescence *in situ* hybridisation), la réalisation d'examens immunophénotypiques complémentaires. Désormais la congélation du prélèvement doit être réalisée pour permettre l'identification des critères transcriptomiques et protéomiques, actuellement en cours de développement et prochainement opérationnels, pour améliorer la prise en charge diagnostique, pronostique et thérapeutique du patient. Cette congélation se fera selon les recommandations de l'Anaes. La localisation de congélation (nom du laboratoire) doit être précisée dans le compte rendu histologique.

C. La prise en charge thérapeutique au diagnostic d'un patient présentant un lymphome malin, hodgkinien ou non hodgkinien, repose sur l'évaluation de l'extension de la maladie.
Question C : Comment évaluer l'extension ganglionnaire et extra-ganglionnaire d'un lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, au diagnostic ?

• **CRITÈRES**

1. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien doit être réalisé avant tout traitement à visée curatrice.

Le dossier clinique contient-il un résultat de scanner thoraco-abdomino-pelvien réalisé avant le début du traitement ?

Les lymphomes malins sont des maladies à extension ganglionnaire et extra-ganglionnaire. La prise en charge thérapeutique va être basée en particulier sur cette extension. Une évaluation précise de l'extension est donc obligatoire avant tout traitement pour guider la décision de traitement. Cette évaluation est actuellement réalisée par un scanner thoraco-abdomino-pelvien. La réalisation de ce scanner doit être programmée avant le début du traitement. En cas d'objectif thérapeutique palliatif (chez un patient très âgé par exemple), les résultats d'une radiographie pulmonaire et une échographie abdominale sont jugés suffisants pour évaluer cette extension. Les examens d'imagerie fonctionnelle (TEP scanner, scintigraphie au gallium) n'ont pas montré leur intérêt au niveau de l'évaluation de l'extension initiale.

2. Une mesure des lésions tumorales doit être réalisée sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien.

Le compte rendu du scanner thoraco-abdomino-pelvien mentionne-t-il les mesures des lésions tumorales ?

La réponse au traitement des patients présentant un lymphome malin est basée sur la régression de taille des masses tumorales ganglionnaires ou extra-ganglionnaires (Cheson, Horning *et al.*, 1999). Ainsi, la détermination précise de la taille de ces masses est nécessaire et doit être reportée dans le compte rendu réalisé par le radiologue interprétant les images du scanner.

3. Une évaluation de l'infiltration médullaire par biopsie médullaire unilatérale a été réalisée (Cheson, Horning *et al.*, 1999).

Le dossier clinique du patient contient-il un résultat d'examen histologique de biopsie de moelle ?

L'évaluation de la moelle osseuse avant traitement est indispensable autant pour diagnostiquer une potentielle infiltration tumorale que pour apprécier la représentation des éléments normaux médullaires. Le compte rendu histologique doit indiquer non seulement l'existence ou non de l'infiltration lymphomateuse, mais aussi le pourcentage de l'infiltration et le type de lymphome. En cas d'objectif thérapeutique palliatif, une évaluation de l'infiltration médullaire par myélogramme est jugée suffisante.

4. Le bilan standard avant tout traitement comporte les examens biologiques suivants : l'hémogramme, le taux de LDH, la créatininémie, l'uricémie, le taux de b2 microglobuline, les sérologies des virus des hépatites non-A.

Les résultats des examens biologiques suivants : l'hémogramme, le taux de LDH, la créatininémie, l'uricémie, le taux de b2microglobuline, les sérologies des virus des hépatites non-A, sont-ils présents dans le dossier clinique du patient ?

Le bilan clinique, paraclinique et biologique réalisé au diagnostic doit permettre de stratifier les patients selon les index pronostiques internationaux tels que l'IPI (*International Prognostic Index*) pour les lymphomes diffus à grandes cellules B (1993) ou le FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) pour les lymphomes folliculaires. Ces index pronostiques comportent l'évaluation de certaines valeurs biologiques tels que les taux de LDH pour les lymphomes diffus à grandes cellules B (1993), d'hémoglobine pour les lymphomes folliculaires, de la β 2microglobuline pour certains lymphomes indolents (Bastion, Sebban *et al.*, 1997 ; Thieblemont, Felman *et al.*, 2002). D'autre part, la prise en charge thérapeutique des patients présentant un lymphome et une hépatite non-A est spécifique et parfois basée en première intention sur la prise d'antiviraux (Hermine, Lefrere *et al.*, 2002). Il est donc essentiel que le bilan biologique standard au diagnostic et avant tout traitement comporte les examens précités.

5. Un patient présentant un lymphome malin, hodgkinien ou non hodgkinien, doit avoir une recherche d'infection à VIH.

Le dossier clinique contient-il un résultat de la sérologie VIH ?

La détermination de la sérologie VIH chez les patients présentant un lymphome malin est réalisée au moment de la prise en charge diagnostique pour deux raisons. La première est liée au risque de contamination du personnel en rapport avec certains gestes : pose de voie d'abord centrale ou périphérique, réalisation de biopsies diverses. Ensuite, la prise en charge thérapeutique des patients présentant un lymphome malin et une infection à VIH est différente compte tenu de l'immunodépression liée au VIH.

6. La prise en charge thérapeutique d'un patient porteur d'un lymphome malin, hodgkinien ou non hodgkinien, a fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire dans le cadre d'un réseau de soins ou d'une unité de concertation pluridisciplinaire.

Existe-t-il dans le dossier la trace d'une concertation pluridisciplinaire pour décider la prise en charge thérapeutique du patient ?

La prise en charge thérapeutique d'un patient porteur d'un lymphome malin doit être discutée avec un référent d'un réseau de soins ou d'une unité de concertation pluridisciplinaire ou se référer à des conduites à tenir établies par des groupes coopératifs reconnus. La référence de la décision thérapeutique doit être clairement mentionnée dans le dossier clinique du patient.

D. L'établissement d'un diagnostic de lymphome malin, hodgkin ou non hodgkinien, doit aboutir à l'information du patient concernant le diagnostic et les grandes lignes du schéma thérapeutique.

Question D: Quelle est la meilleure stratégie pour annoncer au patient qu'il présente un lymphome malin, de type hodgkinien ou non hodgkinien, et lui expliquer les grandes lignes du schéma thérapeutique ?

• **CRITÈRES**

- 1. La consultation d'annonce du diagnostic et des modalités thérapeutiques se fait lors d'un entretien entre le patient et le thérapeute. Les correspondants, en particulier le médecin traitant, doivent être informés du diagnostic et des propositions thérapeutiques.**

Le dossier contient-il une trace de l'information délivrée au patient ainsi qu'une trace de l'information adressée aux correspondants ?

Le diagnostic doit être expliqué au patient avec un langage adapté selon son niveau de compréhension. Une explication éclairée des différentes modalités thérapeutiques doit permettre au patient de comprendre les objectifs thérapeutiques et d'en discuter avec le(s) médecin(s) qui va le prendre en charge. Au mieux un document résumant la proposition thérapeutique doit être remis au patient.

- 2. Une participation à un essai thérapeutique doit être proposée au patient si un tel essai existe.**

Si la participation à un essai thérapeutique n'a pas été proposée au patient présentant un lymphome malin, la raison de la non-inclusion est-elle documentée dans son dossier clinique ?

Le meilleur traitement des lymphomes n'est pas formellement défini et plusieurs possibilités existent. De nombreux essais sont régulièrement en cours pour améliorer et préciser cette prise en charge thérapeutique. La participation à ces essais est recommandée car elle est habituellement associée à une meilleure prise en charge dans le cadre d'un réseau.

- 3. Dans le cadre d'un essai thérapeutique une information éclairée doit être donnée au patient.**

Le double du formulaire de consentement éclairé, signé par le patient lors d'une inclusion dans un essai thérapeutique, a-t-il été archivé ?

Il s'agit d'une obligation légale, [loi Huriot-Sérusclat, loi **88-1138** du 20 décembre 1988 (JO du 22/12/88) modifiée par les lois **90-86** du 23 janvier 1990 (JO du 25/1/90), **91-73** du 18 janvier 1991 (JO du 20/1/91), **92-1336** du 16 décembre 1992 (JO du 23/12/92), **93-5** du 4 janvier 1993 (JO du 5/1/93)]

ANNEXE 2. LITTÉRATURE

A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993 329: 987-94.

Bastion Y, Sebban C et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 1997 15: 1587-94.

Blay JY. Lymphomes malins non hodgkiniens cérébraux primitifs en dehors de l'infection par VIH. *Standards & Options & Recommandations*. Paris: Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer 1997; 7: 173.

Cheson B, Horning S et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999 17: 1244.

Fermé C, Cosset J et al. Maladie de Hodgkin de l'adulte. *Standards & Options & Recommandations*. Paris, fédération nationale des centres de lutte contre le cancer 1999; 7: 5.

Hermine O, Lefrere F et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002 347: 89-94.

Jaffe E, Harris N et al. *WHO Pathology & Genetics - Tumours of hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, International Agency for Research on Cancer Press, 2001.

Kimby E, Brandt L et al. A systematic overview of chemotherapy effects in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2001 40: 198-212.

Thieblemont C, Felman P et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma* 2002 3: 41-7.

Turner J, Hughes A et al. Use of the WHO lymphoma classification in a population-based epidemiological study. *Ann Oncol* 2004 15: 631-7.