

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération française des centres de lutte contre le Cancer (UNICANCER), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : 10

Lymphomes digestifs

Date de cette version :

03/08/2012

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de vérifier qu'une version plus récente n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



10. Lymphomes digestifs

Responsable du chapitre : **Dr Agnès RUSKONE-FOURMESTRAUX**, Hôpital St Antoine, Fédération d'HGE, 184 rue du Fg St Antoine – 75571 Paris Cedex 12.

Groupe de travail : Bettina FABIANI, Christophe HENNEQUIN, Georgia MALAMUT, Tamara MATYSIAK, Catherine THIEBLEMONT.

Relecture : Jean-Charles DELCHIER, Michel DUCREUX, Christophe FERME.

10.1. Introduction

Les lymphomes primitifs du tube digestif sont des lymphomes non-hodgkiniens (LNH), issus par définition du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) (Isaacson, 2005) et regroupent différentes entités anatomocliniques qu'il convient de bien connaître car leur origine cellulaire et leur présentation clinique conditionnent leur évolution et leur traitement. Rares ont été les études prospectives, tenant compte des classifications récentes et proposant des traitements homogènes (Fischbach, 1992, Koch, 2001, Ruskone-Fourmesttraux, 1993) qui ont permis de mieux les connaître. Bien que les localisations gastro-intestinales représentent 36% des formes extra-ganglionnaires de LNH, ces tumeurs restent peu fréquentes, expliquant, avec la diversité des formes anatomocliniques et leur évolution souvent lente, l'impossibilité de mettre au point des essais thérapeutiques randomisés. Ainsi, l'indication des chimiothérapies s'inspire pour les formes chimio-sensibles des résultats obtenus pour certains LNH ganglionnaires beaucoup plus nombreux. Les recommandations publiées concernent essentiellement les lymphomes gastriques et sont issues du résultat de petites séries non randomisées ou d'avis d'experts, comme celles récemment publiées par le groupe d'étude des lymphomes gastro-intestinaux Européen (EGILS= European Gastro-Intestinal Lymphoma Study group) (Ruskone-Fourmesttraux, 2011) ou par la société européenne d'oncologie (ESMO) (Zucca, 2009).

La prise en charge de ces lymphomes gastro-intestinaux, notamment les stratégies thérapeutiques sont spécifiques du type histologique et de leur localisation dans le tube digestif avec la particularité pour le lymphome gastrique du MALT, le plus fréquent, d'avoir pour origine une gastrite à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

10.2. Diagnostic - Classifications anatomopathologiques

Le diagnostic de lymphome est fait (Kolve, 2000) :

- sur des biopsies endoscopiques, plus rarement lors d'une intervention chirurgicale en urgence pour hémorragie digestive ou occlusion (localisation grêlique) ;

- fixées dans du formol pour étude en morphologie immuno-histochimique et de biologie moléculaire ;
- la congélation n'est pas utile au diagnostic mais peut être recommandée de principe dans le cadre d'études protocolaires.

Pour les formes gastriques la recherche de *H. pylori* est systématique :

- en histologie par coloration de Giemsa ou Crésyl Violet ;
- la culture avec étude de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques, souhaitable si elle est possible, est recommandée après échec d'un traitement de première ligne, par un laboratoire de référence après envoi sur milieu de transport Portagerm® en flacon isotherme à 4°C ;
- la sérologie est systématique en l'absence de *H. pylori* à l'histologie ;
- Le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 est utile pour affirmer la disparition de la bactérie après traitement antibiotique.

Le statut *H. pylori* positif est défini comme une histologie positive et/ou une sérologie positive (Kolve, 2000, Lehours, 2003).

Classifications anatomo-pathologiques (ANNEXE I) :

Les différents types de lymphomes primitifs du tube digestif ont été répertoriés par Isaacson (Isaacson, 1988) mais la dernière classification de l'OMS 2008 pour l'ensemble des LNH est la référence et le diagnostic doit être donné selon celle-ci (Swerdlow, 2008). Elle tient compte de l'origine cellulaire de la prolifération déterminée sur des critères morphologiques, immuno-histochimiques et de biologie moléculaire.

Il s'agit le plus souvent de lymphomes B (90 % des cas), rarement de lymphome T. La plupart des lymphomes primitifs digestifs sont issus du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue). Dans les pays occidentaux, les lymphomes gastriques sont les plus fréquents. Il s'agit alors soit de lymphomes de la zone marginale du MALT, proliférations à petites cellules B, soit de lymphomes à grandes cellules B rarement une transformation des précédents, généralement de novo. Dans l'intestin toutes les variétés de LNH peuvent se rencontrer.

Pour les lymphomes gastriques extra-ganglionnaires de la zone marginale du MALT (dits lymphomes gastriques du MALT), le score de Wotherspoon est parfois utilisé (Wotherspoon, 1993) ; en revanche après éradication de *H.pylori* et pour le suivi, les résultats anatomopathologiques sont donnés selon le score du GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (Copie-Bergman, 2003) (Cf. Annexe I).

Compte tenu des implications pronostiques et thérapeutiques, le sous-type histologique du lymphome doit être établi avec précision. Un avis auprès d'anatomopathologistes de référence est

conseillé pour certains types de lymphomes afin de confirmer le diagnostic (relecture des lames et techniques complémentaires) (Ruskone-Fourmestreaux, 2011). La recherche de monotypie et monoclonalité n'est pas utile. La recherche d'une translocation comme la translocation t (11;18) pour les lymphomes de la zone marginale du MALT est recommandée si accessible. En effet, il a été démontré que cette translocation au sein des cellules tumorales était associée à la persistance du lymphome gastrique du MALT après éradication de *H. pylori* (Liu, 2002) et à un plus faible taux de réponse au traitement oral par alkylant seul (chlorambucil ou cyclophosphamide) (Levy, 2005). La recherche de la translocation t (11;18) peut donc être utile pour la décision thérapeutique : radiothérapie ou chimiothérapie par alkylant seul, en cas de persistance du lymphome après l'éradication de *H. pylori*.

10.3. Bilan d'extension : explorations pré thérapeutiques - stade clinique

Ce bilan est le même quel que soit le type histologique et le siège du lymphome (accord d'experts) (Ruskone-Fourmestreaux, 2011, Zucca, 2009).

10.3.1. Clinique

- État général OMS
- Signes généraux
- Examen : aires ganglionnaires, foie, rate, examen ORL.

10.3.2. Biologique

Références

- **Hémogramme**
- **Electrophorèse et immuno-fixation des protides sanguins**
- **LDH et de bêta-2-microglobuline**
- **Sérologies HIV, hépatites B et C.**

Options (intérêt discutable ou selon le type de lymphome) :

- Sérologie *H. pylori* (lymphomes gastriques et surtout si histologie négative pour la bactérie) (Lehours, 2003)
- Biologie hépatique
- Uricémie
- anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase (lymphomes T)
- Recherche dans le sang d'une sous-population lymphoïde B monotypique.

10.3.3. Endoscopique

Références

- Oeso-gastro-duodénoscopie et iléo-coloscopie avec biopsies systématiques même en l'absence de lésion macroscopique (Fischbach, 2008) ;
- Écho-endoscopie digestive pour les localisations gastriques : intérêt pronostique lors du diagnostic et plus rarement pour le suivi si traitement médical (Fischbach, 2002b, Levy, 1997, Palazzo, 1993, Ruskone-Fourmestreaux, 2001).

Options : intérêt discutable ou selon le type de lymphome

- Entéro-IRM voire entérocopie si biopsies grêliques nécessaires au diagnostic (éventualité rare) ;
- Vidéocapsule en cours d'évaluation (Flieger, 2005) ;
- Écho-endoscopie pour les localisations œsophagiennes ou rectales.

10.3.4. Autres explorations

Références

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- Scanner et/ ou endoscopie du cavum et biopsies en cas de doute à l'examen ORL ou si symptomatologie ORL ;
- Biopsie ostéo-médullaire (pour MALT gastrique : seulement si non régression après éradication de *H. pylori*).

Options (intérêt discutable ou selon le type de lymphome) :

- TEP-FDG pour déterminer la chimio sensibilité sous traitement par immuno-chimiothérapie pour les lymphomes diffus à grandes cellules B et les lymphomes folliculaires. Intérêt non démontré dans les lymphomes de la zone marginale du MALT où il est généralement négatif (Enomoto, 2008). Certaines hyperfixations ont néanmoins été retrouvées à un degré moindre, dans les lymphomes ne répondant pas à l'éradication de *Helicobacter pylori* (Song, 2011).
- Étude du LCR (avec cyto centrifugation) pour les lymphomes à fort risque d'atteinte ou de rechute au niveau du système nerveux central (haut degré de malignité ou forte masse tumorale ou LDH élevées ou sous-type histologique Burkitt)
- ECG et étude de la fonction myocardique : fraction d'éjection ventriculaire ou échographie cardiaque si anthracyclines envisagées pour les lymphomes de haut degré de malignité.

10.3.5. Stades cliniques

Donné selon la "classification" d'Ann Arbor modifiée par Musshoff, il rend compte des résultats du bilan d'extension (Musshoff, 1977). Certains lymphomes primitifs digestifs sont localisés (70 % des cas) : on identifie le stade IE (atteinte pariétale digestive) ou de stade IIE1 (atteinte ganglionnaire para-tumorale) ou IIE2 (atteinte ganglionnaire à distance de plus mauvais pronostic). D'autres classifications spécifiques des localisations digestives sont utilisées en particulier celle du groupe EGILS inspirée de la classification TNM (Paris staging system) (Ruskone-Fourmestreaux, 2003). Elle est utile pour les localisations gastriques explorées par échoendoscopie afin de codifier l'atteinte pariétale (ANNEXE II).

Outre le stade clinique, d'autres paramètres ont été identifiés dans l'Index pronostique international pour les lymphomes non-hodgkiniens. Celui-ci conditionne, pour les lymphomes dits agressifs de haut degré de malignité, le pronostic et l'attitude thérapeutique. Il tient compte de l'âge, de l'état général OMS, du taux de LDH et du nombre d'atteintes extra ganglionnaires. Cet Index peut être adapté pour les lymphomes digestifs à grandes cellules en sachant que la majorité des LNH gastriques à grandes cellules seront classés comme étant de bon pronostic car ils sont le plus souvent localisés, avec un état général OMS bon et un taux de LDH normal (Fischbach, 1992, Kolve, 2000, Ruskone-Fourmestreaux, 1993).

10.4. Traitements

10.4.1. Lymphomes B gastriques

10.4.1.1. Lymphomes de la zone marginale du MALT (à petites cellules B dits de faible malignité)

Références : (avis d'experts, recommandations EGILS : A. Ruskoné-Fourmestreaux, 2011)

- Éradication de *H. pylori* : en principe réservée aux lymphomes de statut *H. pylori* positif (histologie et/ou sérologie positive), mais conseillée même si le statut *H. pylori* est négatif (Park, 2010, Raderer, 2006) : la trithérapie « classique » (IPP X2 + amoxicilline 1gX2 + clarithromycine 500mgX2) ne doit plus être utilisée en traitement empirique (sans l'antibiogramme) compte-tenu du taux de résistance important à la clarithromycine qui conduit à l'échec du traitement. Les traitements qui devraient être actuellement conseillés sont : la thérapie séquentielle (IPP x 2 + amoxicilline 1g x 2 pendant 5 jours, puis IPPx2 + métronidazole 500mg x 2 + clarithromycine 500 mg x2 pendant les 5 jours suivants) (recommandations sous presse), voire la quadruple thérapie contenant du bismuth (IPP x 2 + PYLERA®) pendant 10 jours.

- **Contrôle 6 semaines après la fin du traitement vérifiant l'éradication de *H. pylori* (test respiratoire à l'urée C13 : Helikit.® ou Infai®) et l'absence de progression endoscopique du lymphome.**
- **Suivi endoscopique (multiples biopsies sur zones cicatricielles) tous les 4 à 6 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois la deuxième année puis une fois par an.**

La réponse tumorale est appréciée endoscopiquement et histologiquement: cicatrization des lésions macroscopiques et régression histologique de l'infiltration lymphocytaire qui est appréciée au mieux selon la classification du GELA (Copie-Bergman, 2003)

La disparition de toute cellule lymphomateuse (Complete response : CR) ou la persistance de quelques agrégats de lymphocytes dans le chorion (*probable minimal residual disease* : pMRD) sont considérées comme signant une rémission clinique complète.

Les séries publiées rapportent des taux de rémission variables en fonction des modalités du bilan et du stade clinique initial. Ainsi les chances de rémission complète sont de 80 % pour les formes de stade IE (évaluées par échoendoscopie) et de statut *H. pylori* positif : (Fischbach, 2000, Janssen 2009, Ruskone-Fourmestreaux, 2001, Zullo, 2009). Une translocation t (11;18) dans les cellules tumorales s'accompagne d'une résistance du lymphome à l'éradication de *H. pylori* (Liu, 2002). L'échoendoscopie initiale a une valeur pronostique et prédictive de la réponse du lymphome à l'éradication de la bactérie (Fischbach, 2002b, Levy, 1997, Ruskone-Fourmestreaux, 2001) mais est peu utile pour le suivi.

La persistance d'une infiltration du chorion par des lymphocytes, sans lésion lympho-épithéliale (*responding residual disease* : rRD) est considérée comme une réponse partielle.

L'absence de changement par rapport aux prélèvements initiaux (no change : NC) est considérée comme une non réponse au traitement.

La réponse tumorale peut être lente, nécessitant un suivi jusqu'à 24 mois (médiane de survenue de la rémission 6 mois ; extrêmes de 3 à 24 mois). La rémission ne peut être affirmée qu'après au moins deux contrôles successifs négatifs (avis d'experts ; voir recommandations du Groupe Européen) (Ruskone-Fourmestreaux, 2011).

A 18 mois ou 2 ans voire plus, persiste parfois une maladie dite résiduelle lymphomateuse microscopique (absence de lésions endoscopiques) définie histologiquement par quelques îlots lymphoïdes pathologiques, dont on ne connaît pas le devenir (Fischbach, 2002a). Dans ces cas la poursuite de la surveillance peut être

préférée à un traitement alternatif oncologique (Ruskone-Fourmestreaux, 2011). Dans tous les cas la nouvelle classification anatomopathologique du GELA devrait permettre à l'avenir de mieux codifier pour le clinicien la rémission ou non du lymphome.

Le recul actuel pour les premiers patients mis en rémission est de 20 ans, les rechutes sont rares mais précoces (2ans), et il en est de même des transformations ou disséminations comme le rapporte l'étude de Zullo regroupant les résultats de 32 séries publiées (1271 cas de lymphomes gastriques traités par antibiotiques) (Zullo, 2010).

Chirurgie : depuis l'ère de *H. pylori*, elle n'est proposée qu'en cas de perforation ou d'hémorragie non contrôlée endoscopiquement.

Traitements en cas de non régression du lymphome après éradication de *H. pylori* :

Radiothérapie ou chimiothérapie peuvent être proposées en cas de non régression après l'éradication de *H. pylori* (grosse masse tumorale, non régression des lésions endoscopiques, infiltrat lymphomateux persistant après 24 mois de suivi) ou dans les formes au statut *H. pylori* négatif ou translocation t (11;18) positive qui *a priori* ne régressent pas après antibiothérapie.

Radiothérapie (ANNEXE III)

Les LNH de faible malignité à petites cellules sont sensibles à de faibles doses de radiothérapie. Pour les lymphomes gastriques localisés, la radiothérapie exclusive en cas d'échec du traitement antibiotique donne de très bons résultats sans effets secondaires à long terme : les premiers résultats publiés concernent des effectifs limités avec un taux de rémission complète de 96 à 100% pour une médiane de suivi entre 3,3 et 7,2 ans (Gobbi, 2009, Tomita, 2009, Tsang, 2003, Vrieling, 2008).

La dose recommandée en radiothérapie conformationnelle est de 30 Gy en fractionnement classique (1,8 à 2 Gy/ séance et 5 séances par semaine) sur le volume gastrique et les aires ganglionnaires périgastriques (Recommandation de grade B ; ANNEXE III).

Chimiothérapie et immunothérapie (voir protocoles ANNEXE IV)

La chimiothérapie a été évaluée (phases II, petites séries) surtout pour les lymphomes du MALT extra-ganglionnaires disséminés, plus rarement pour les lymphomes localisés.

Une étude avec monochimiothérapie orale par agents alkylants rapporte des taux de rémission complète plus importants en l'absence de translocation t (11;18) : 89% versus 42% (Levy, 2005).

En cas de translocation t (11;18) l'association rituximab et chlorambucil a donné 100% de rémission dans une série de 13 cas localisés ou non mais avec un recul court (24 mois)

compte tenu de l'histoire naturelle de l'affection (survie à 10 ans) (Levy, 2010) (Recommandation de grade C).

Dans d'autres études le rituximab seul a montré une certaine efficacité mais de courte durée (Raderer, 2003) (Recommandation de grade C). Un essai international de phase III, dans les lymphomes de différentes localisations extra-ganglionnaires de la zone marginale du MALT, localisés ou disséminés, a montré une supériorité, en termes de réponse et de survie sans événement, de l'association rituximab-chlorambucil sur le chlorambucil seul (Zucca, 2011) (Recommandation de grade C). Le rituximab seul est actuellement comparé en phase III randomisée au chlorambucil et à rituximab-chlorambucil.

L'entretien par rituximab avec une perfusion de 375mg/m² tous les 2 mois a démontré un bénéfice seulement dans les lymphomes folliculaires (Salles, 2011). Pour les autres lymphomes indolents, de type non folliculaire comme ceux de type MALT, l'entretien n'est pas préconisé puisqu'il n'a jamais été démontré un bénéfice par une étude de phase II ou III. Actuellement bien que certains proposent la chimiothérapie dans des formes localisées, elle est plutôt envisagée pour les lymphomes du MALT disséminés (voir protocoles annexe IV). Une polychimiothérapie contenant des anthracyclines est à garder en cas de transformation histologique en lymphome agressif et n'est pas justifiée en première ligne (avis d'expert) (Ruskone-Fourmestreaux, 2011).

Certaines complications à long terme des chimiothérapies dans les lymphomes indolents ont été rapportées (Sacchi, 2008). Elles incitent à considérer en RCP les indications de ces traitements en regard du caractère indolent de ces lymphomes du MALT. Ainsi l'option surveillance seule après antibiotiques peut être envisagée (maladie dite résiduelle lymphomateuse microscopique (absence de lésions endoscopiques, patient âgé, terrain) (Fischbach et al 2007).

Essais cliniques :

- Cohorte du GELD (Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs) lymphomes gastriques du MALT localisés après éradication de *H. pylori* : facteurs pronostiques et surveillance clinique avec études satellites de biologie moléculaire. Coordonnateur gastroentérologie : Dr Agnès RUSKONE-FOURMESTRAUX, Hôpital St Antoine, 75012 PARIS. Tel 01 49 28 31 70. E-mail agnes.fourmestreaux@sat.aphp.fr ; coordonnateur comité de relecture anatomie pathologique : Dr Bettina FABIANI service d'anatomo-pathologie du Pr Jean-François FLEJOU, Hôpital St Antoine, 750012 PARIS. Tel 01 49 28 21 76. E-mail bettina.fabiani@sat.aphp.fr ; biologie moléculaire : Dr Pascale CERVERA ; hématologie : services des Pr NC GORIN et Pr JP MARIE).

- Lymphomes gastriques de type MALT localisés après échec de l'antibiothérapie ou statut *H. pylori* négatif : évaluation de la radiothérapie conformationnelle faible dose et suivi au long cours. Essai ouvert débuté en 2001 en collaboration avec les équipes européennes et GELD, FFCD (coordonnateur : Dr A. Ruskoné-Fourmestreaux)
- Cohorte des lymphomes gastriques du MALT de l'Hôpital Henri Mondor : comparaison de l'effet du rituximab seul versus rituximab + chlorambucil. Gastroentérologues : Dr Michaël LEVY, Pr Jean-Charles DELCHIER (coordonnateur); hématologue : Pr Corinne HAIOUN ; pathologistes : Pr Christiane COPIE-BERGMAN, Pr Philippe GAULARD ; biologie moléculaire : Pr Karen LEROY, Pr Marie-Hélène DELFAU-LARUE.

10.4.1.2. Lymphomes diffus à grandes cellules B

Référence (protocole ANNEXE IV) :

Chimiothérapie R-CHOP associant le rituximab au CHOP (Doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) (Recommandation de grade A).

Éradication de *H. pylori* systématique en vue de traiter l'éventuelle prolifération à petite cellules de type MALT associée.

Il a été démontré dans les lymphomes ganglionnaires (mais jamais dans des études de lymphomes gastriques seuls), que l'association du rituximab à la chimiothérapie (protocole « R-CHOP ») entraîne une survie supérieure comparée au CHOP seul (Coiffier, 2002).

Options

Chez le sujet jeune présentant un lymphome à masse tumorale importante et disséminé (stade IV, LDH élevées), éventualité rare dans les LNH gastriques, discuter avec les hématologues une intensification de la chimiothérapie sous couvert d'une auto-greffe de cellules souches (Recommandation de grade A pour les LNH de ce type histologique). La radiothérapie est limitée aux exceptionnels cas de réponse partielle (masse tumorale résiduelle) après chimiothérapie première (Recommandation de grade C).

10.4.2. Lymphomes B intestinaux

10.4.2.1. Lymphomes diffus à grandes cellules B

Les plus fréquents, ils sont traités par chimiothérapie associée au rituximab, comme les lymphomes à grandes cellules B d'autres localisations. Le schéma et la durée du traitement dépendent de l'analyse pronostique initiale (cf supra LNH estomac)

La chirurgie est parfois nécessaire dans un but diagnostique ou en cas de complication inaugurale. Elle est alors suivie d'une chimiothérapie adjuvante (4 cures de R- CHOP ; annexe IV) (accord d'experts) (Raderer, 2002, Ruskone-Fourmestreaux, 1993).

10.4.2.2. Lymphomes du manteau

Il s'agit du type histologique le plus fréquent des polyposes lymphomateuses intestinales. Ces lymphomes sont souvent disséminés avec atteinte multifocale de plusieurs segments du tube digestif. Des localisations ganglionnaires, médullaire voire sanguine sont fréquentes. Ils sont caractérisés par une chimiorésistance relative et une évolution péjorative après chimiothérapie à doses conventionnelles (Ruskone-Fourmestreaux 2010, Ruskone-Fourmestreaux, 1997).

Actuellement, les sujets les plus jeunes (moins de 65 ans) relèvent d'une thérapeutique intensive, mieux gérée dans les services d'hématologie. En effet, l'utilisation de cytarabine (Aracytine®) à fortes doses dans la chimiothérapie initiale et la réalisation d'une intensification avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en première rémission prolonge de façon significative la durée de la rémission avec une probabilité de survie à 5 ans de 59%. Le rituximab est associé à la chimiothérapie dans le cadre de ces traitements intensifs.

Chez les sujets de plus de 65 ans et moins de 80 ans, un traitement par R-CHOP avec entretien par Rituximab sur au moins 2 ans est la recommandation actuelle (Kluin-Nelemans, 2011) (Recommandation de grade B).

10.4.2.3. Lymphomes extra-ganglionnaires de la zone marginale du MALT (faible degré de malignité)

A la différence des lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT, ceux localisés dans l'intestin sont rares et leur prise en charge n'est pas consensuelle.

Dans les formes localisées, l'abstention thérapeutique peut se justifier.

Dans les autres cas, pas de supériorité démontrée d'une polychimiothérapie (CHOP par exemple) sur une monochimiothérapie orale par un alkylant (chlorambucil ou cyclophosphamide), associées au rituximab.

La radiothérapie est inenvisageable du fait de la mobilité intestinale.

10.4.2.4. Lymphomes folliculaires

Parce qu'ils sont mieux identifiés, les lymphomes folliculaires (petites cellules B) primitifs du tube digestif ne sont pas aussi rares qu'on le pensait. Ils sont généralement intestinaux, et de découverte fortuite. Il s'agit de formes tantôt localisées (duodénales par exemple), tantôt plus disséminées dans le tube digestif avec parfois endoscopiquement une polypose lymphomateuse (Damaj, 2003, Kodama, 2005).

L'abstention thérapeutique initiale est justifiée dans les formes asymptomatiques de faible masse tumorale, à l'instar des formes ganglionnaires des lymphomes folliculaires, quel que soit l'âge du patient.

Lorsqu'un traitement est nécessaire (formes symptomatiques et/ou forte masse tumorale), le traitement de référence repose sur l'association d'une chimiothérapie par CVP ou CHOP associée au rituximab avec un traitement d'entretien par rituximab de 375mg/m² tous les 2 mois durant 2 ans (forme la plus utilisée de ce traitement d'entretien).

10.4.2.5. Lymphomes de Burkitt

Ces lymphomes sont observés chez les enfants et les adultes jeunes ; les présentations digestives notamment iléo-caecales ne sont pas rares.

La chimiothérapie première en service d'hématologie spécialisé est une urgence thérapeutique (Patte, 2007)

Les chimiothérapies intensives incluant un traitement intrathécal prophylactique, et adaptées aux facteurs pronostiques initiaux entraînent un taux de guérison élevé. Elles comprennent une anthracycline, du cyclophosphamide, du méthotrexate à fortes doses et de la cytarabine.

Pas d'indication de chirurgie, sauf pour une intervention en urgence en cas de complication.

10.4.2. 6. IPSID – maladie des chaînes alpha (M-Ca)

La M-Ca décrite chez les patients jeunes vivant autour du bassin méditerranéen, a vu sa prévalence diminuer au point qu'elle a quasi disparu dans les pays occidentaux. Il s'agit d'un lymphome de la zone marginale du MALT atteignant le système IgA-exocrine des muqueuses (Rambaud, 1994, Rambaud, 1989). Une étude a mis en évidence le rôle pathogène de *Campylobacter jejuni* dans la prolifération tumorale (Lecuit, 2004). Le lymphome se localise principalement au grêle et aux ganglions mésentériques, mais peut toucher l'estomac, le recto-côlon, les ganglions abdominaux plus distaux et périphériques, l'anneau de Waldeyer, la moelle osseuse et les autres organes.

La maladie évolue d'un stade plasmocytaire de faible degré de malignité (stade A) à un stade immunoblastique de haut degré de malignité (stade C). Au stade B, intermédiaire entre les précédents, l'infiltrat cellulaire est fait de plasmocytes franchement dystrophiques et d'un petit nombre d'immunoblastes. Surtout, plusieurs grades de malignité peuvent être observés au même moment d'un site à l'autre. Aussi, un bilan d'extension exhaustif doit-il être réalisé.

Les indications thérapeutiques tiennent compte de l'âge et de l'état général, qui peut être altéré à tous les grades histologiques, tant à cause de la malabsorption/entéropathie

exsudative que de la tumeur elle-même.

Selon les cas, une diététique appropriée, une nutrition entérale ou parentérale est nécessaire. Des carences spécifiques (fer, folates, calcium, magnésium, oligo-éléments, vitamines ...) seront corrigées.

Les traitements sont fonction du grade de malignité :

- les lésions au stade A limitées au tractus gastro-intestinal et aux ganglions satellites sont traitées par antibiothérapie orale, macrolide ou cycline, associée pendant 1 mois au métronidazole, qui éradique une éventuelle lambliaze ; toute autre parasitose est aussi traitée.

Sur 28 patients ainsi traités, 39 % entrèrent en rémission complète (Rimbaud, 1994, Rimbaud, 1989). En raison du caractère imprévisible de l'évolution du stade A vers un stade de haut degré de malignité, la chimiothérapie (cf infra) doit être instituée assez tôt chez les malades n'ayant pas répondu aux antibiotiques ;

- les stades B et C, outre un traitement antibiotique et antiparasitaire car il peut améliorer le syndrome de malabsorption, relèvent d'une chimiothérapie incluant une anthracycline (R-CHOP) si l'état nutritionnel et digestif le permet. Les malades jeunes ayant une bonne réponse après quatre cycles de chimiothérapie peuvent bénéficier d'une intensification avec autogreffe de cellules souches (avis d'expert).

10.4.3. Lymphomes T intestinaux

Les lymphomes digestifs T sont rares, représentant moins de 1% des LNH. Le caractère pronostique péjoratif du phénotype T est établi (Gisselbrecht, 1998) et conduit à évaluer des approches thérapeutiques alternes. Il n'existe aucune recommandation spécifique actuelle pour les lymphomes T digestifs. A côté des localisations intestinales des lymphomes T viro-induits (liés à HTLV1 ou à EBV comme les lymphomes nasaux T ou NKT), ceux liés aux déficits immunitaires, ou des lymphomes T CD4+ du chorion, on distingue les lymphomes T associés aux entéropathies, en particulier ceux associés à la maladie cœliaque (Carbonnel, 1999, Cellier, 2000). Les complications lymphomateuses de la maladie cœliaque sont rares, inférieures à 3/100 000 habitants par an, mais graves. L'équipe du Pr Cellier a mis en évidence la sprue réfractaire clonale, dite de type II (SR II) par opposition au type I qui est non clonal. La SR II est considérée comme un lymphome de faible degré de malignité, intra-épithélial, associé à la maladie cœliaque et est caractérisée par une expansion de petits lymphocytes intraépithéliaux de phénotype anormal (absence de récepteur T, CD3s-, CD8- , CD103+) (Cellier, 2000, Cellier, 1998). Elle se complique en lymphome T de haut degré de malignité dans 30 à 50% des cas à 5 ans et son pronostic est sombre avec moins de 45% des patients en vie 5 ans après le diagnostic (Malamut, 2009). Son diagnostic est difficile et nécessite notamment des études immunohistochimiques, phénotypiques et de biologie moléculaire (PCR

Multiplex) spécialisées. Issus de l'intestin grêle proximal, les LIE anormaux de la sprue réfractaire peuvent se propager à l'ensemble du tube digestif (grêle distal, estomac, côlon), circuler dans le sang et se localiser dans la moelle osseuse, et divers épithéliums comme la peau, les poumons, les sinus du fait de leur épithéliotropisme.

Le mauvais pronostic de la SR II est lié à l'absence de traitement efficace puisque ceux habituellement utilisés (corticoïdes et immunosuppresseurs) n'ont qu'un effet partiel et provisoire (Malamut, 2009). Le réseau « CELAC » (Centre Expert national des Lymphomes Associés à la maladie Cœliaque) diffuse les techniques et critères diagnostiques et de surveillance des SR II et lymphomes invasifs. Ainsi 26 centres régionaux experts sont en réseau pour améliorer la prise en charge des patients en organisant une relecture anatomopathologique centralisée (Hôpital Necker Enfants Malades, Pr N. BROUSSE) et des réunions de concertations pluridisciplinaires. Sont discutées notamment en RCP, deux nouvelles stratégies thérapeutiques pour les SR II : 1 - un traitement classique par chimiothérapie-autogreffe faisant l'objet d'un PHRC INCa en cours (« Sprue Autogreffe », PHRC INCa, essai ouvert) 2- une thérapie ciblée par l'utilisation d'inhibiteurs de la voie de signalisation intralymphocytaire de l'IL-15 (inhibiteurs de JAK3, en projet).

Le but consiste à guérir les patients avec SR II et à prévenir l'apparition de lymphomes T de haut degré de malignité appelés « Enteropathy Associated T cell Lymphoma » (EATL). Ces lymphomes T de haut degré de malignité (EATL) sont rares (incidence évaluée entre 0,22 et 1,9 /100 000 habitants) (Askling, 2002) mais de pronostic sombre avec une survie ne dépassant pas 20% à 5 ans. L'EATL peut être diagnostiqué au cours d'une urgence chirurgicale et révéler la maladie cœliaque. A l'inverse, lorsque la maladie cœliaque est connue, le lymphome doit être recherché devant une résistance au régime sans gluten et son diagnostic peut être difficile. Il repose sur l'entéroscopie, la tomographie thoraco-abdominale, le TEP-scan voire la laparotomie et/ou laparoscopie exploratrice.

La prise en charge et le traitement des EATL sont également discutés en RCP nationale du CELAC (*cf* § 10.4.4.).

10.4.4. Etudes et observatoires pour les lymphomes intestinaux B et T

La diversité des formes anatomo-cliniques et leur rareté nécessitent une concertation entre cliniciens et anatomopathologistes.

- Observatoire du GELD pour les lymphomes B intestinaux avec traitement spécifique de chaque sous-type histologique Dr Agnès Ruskoné-Fourmestreaux, Hôpital St Antoine, 75012 PARIS. Tel : 01 49 28 31 72. E-mail : agnes.fourmestreaux@sat.aphp.fr (coordonnateur anatomo-pathologie : Dr Bettina Fabiani, Hôpital Saint Antoine, bettina.fabiani@sat.aphp.fr).
- Essais cliniques rejoignant les protocoles hématologiques des formes ganglionnaires pour les

lymphomes à cellules du manteau (polypose lymphomateuse) : *pas d'essai actuel mais prise en charge en hématologie.*

- Observatoire des lymphomes T intestinaux du Groupe CELAC (Centre Expert national des Lymphomes Associés à la maladie Cœliaque (coordonnateur Pr Christophe CELLIER, Dr Georgia MALAMUT Hôpital Européen Georges Pompidou. christophe.cellier@egp.aphp.fr ; georgia.malamut@egp.aphp.fr).

- Essai Sprue Autogreffe : évaluation de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des lymphomes intra-épithéliaux intestinaux de faible degré de malignité (sprues réfractaires) associés à la maladie cœliaque (Investigateurs coordinateurs : Pr C. CELLIER, G. MALAMUT, O. HERMINE; PHRC INCA), ouvert.

10.5. Surveillance

10.5.1. Après immuno-chimiothérapie ou radiothérapie

Classiquement, la surveillance des lymphomes après chimiothérapie et/ou chirurgie et/ou radiothérapie prévoit un bilan post thérapeutique puis annuel pendant 10 ans comprenant : un examen clinique, un contrôle biologique (LDH, bêta 2 microglobulinémie, biologie hépatique), un scanner abdomino-thoracique et un contrôle endoscopique du site principal initialement atteint. Comme pour les LNH ganglionnaires, une biopsie médullaire n'est nécessaire que si la moelle était initialement envahie.

10.5.2. Attitude non codifiée à moduler en fonction du type histologique (accord d'experts)

1. Haut degré de malignité : surveillance clinique tous les 4 mois pendant les 3 premières années (car risque de rechute maximal) puis espacée progressivement à une fois par an avec un dosage du taux de LDH, pendant 10 ans (avis d'expert). La fréquence optimale des contrôles endoscopiques et scanographiques est indéterminée mais plusieurs études ont montré le peu d'intérêt de contrôles TDM à date fixe : si une rechute survient, « il est toujours temps de le savoir » et c'est souvent entre deux contrôles (accord d'experts). En revanche la TEP n'est PAS un examen de surveillance (nombreux faux positifs). En pratique on peut ajouter une surveillance endoscopique ou radiologique annuelle à la clinique et biologie mais rien n'est codifié.

2. Faible degré de malignité : risque de rechute permanent (LNH folliculaires) d'où surveillance régulière au long cours et examens complémentaires orientés par les signes cliniques.

Pour les lymphomes de la zone marginale du MALT après éradication de *H. pylori*, il est recommandé une surveillance clinique et endoscopique, annuelle pendant au moins 10

ans. Cependant la surveillance à partir de 5 ans peut être espacée en sachant aussi que rien n'est codifié (Ruskone-Fourmestreaux, 2011). La surveillance de l'estomac laissé en place est d'autant plus importante qu'il existe une dysplasie ou métaplasie sur les biopsies, en effet des cas d'adénocarcinomes gastriques ont été signalés au cours du suivi des lymphomes guéris (Fischbach, 2007 ; Zullo, 2010; Copie-Bergman, 2005).

10.6. Traitement des récurrences

Pour les lymphomes de la zone marginale du MALT de l'estomac, les récurrences sont exceptionnelles il s'agirait plutôt de formes ayant incomplètement régressé, elles doivent faire penser à une mauvaise éradication de *H. pylori*. Dans le cas contraire proposer un nouveau traitement alternatif différent du premier. Dans les autres localisations et sous types histologiques, elles sont de mauvais pronostic. Les chimiothérapies de rattrapage reposent sur des protocoles associant platine, étoposide, aracytine à fortes doses ou ifosfamide et étoposide. Chez les sujets jeunes répondeurs, il est licite d'envisager en milieu hématologique une intensification avec réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues (« autogreffe »).

10.7. ANNEXE I - CLASSIFICATIONS HISTOPATHOLOGIQUES

a- Différents types de lymphomes gastro-intestinaux selon la classification OMS (2008) (Swerdlow, 2008)

Lymphomes B

- Extra-ganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses : MALT = Mucosa Associated Lymphoid Tissue
- Maladie des chaînes lourdes (alpha ...)
- Diffus à grandes cellules
- Du manteau
- De Burkitt
- Folliculaire

Lymphomes T

- associé ou non à une entéropathie de type intestinal (avec ou sans atrophie villositaire) de faible et surtout haut degré de malignité

b- Score histologique du GELA pour l'évaluation post-thérapeutique des lymphomes gastriques du MALT. D'après Copie-Bergman et al. 2003

Score	Lymphoid infiltrate	LEL	Stroma
CR	Absent or scattered plasma cells and small lymphocytes in LP	Absent	Normal or empty LP and or fibrosis
pMRD	Aggregates of lymphoid cells or lymphoid nodules in the LP/MM and/or SM	Absent	Empty LP and/or fibrosis
rRD	Dense, diffuse or nodular extending around glands in the LP	Focal or absent	Focal empty LP and/or fibrosis
NC	Dense, diffuse or nodular	Present – May be absent	No changes

CR:Complete histological remission. pMRD: Probable minimal residual disease

rRD:Responding residual disease. NC: No change

LP:lamia propria. MM:muscularis mucosa. SM:submucosa. LEL:lymphoepithelial lesions

10.8. Annexe II – Stades cliniques

Stades cliniques des lymphomes non-hodgkiniens. Classification d’Ann Arbor modifiée par Musshoff pour le tube digestif (Musshoff 1977).

Stade I _E	Atteinte d’un ou plusieurs sites du tube digestif sans atteinte ganglionnaire
Stade II _E	Atteinte d’un ou plusieurs sites du tube digestif et des ganglions régionaux sans atteinte extra-abdominale. Modification de Musshoff : stade II _E = atteinte des seuls ganglions contigus stade II _{2E} = atteinte des ganglions régionaux non contigus.
Stade III _E	Atteinte localisée du tube digestif associée à une atteinte ganglionnaire de part et d’autre du diaphragme.*
Stade IV	Atteinte d’un ou plusieurs organes extra-ganglionnaires et/ou extra-abdominale avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

*stade généralement non rencontré dans les lymphomes digestifs.

PARIS STAGING SYSTEM pour les lymphomes gastro-intestinaux : nouvelle classification mieux adaptée au tube digestif notamment estomac et élaborée par le groupe européen EGILS (European Gastro -Intestinal Lymphoma Study group) (Ruskone-Fourmestreaux, 2003).

TX extension non précisée

TO pas de lymphome

T1m atteinte muqueuse

T1sm atteinte s/muqueuse

T2 atteinte de musculaire muqueuse et s/séreuse

T3 atteinte de la séreuse

T4 extension séreuse et au-delà vers les organes de voisinage

NX envahissement ganglionnaire non connu

NO pas d'envahissement ganglionnaire

N1 envahissement ganglionnaire régional

N2 envahissement ganglionnaire abdominal à distance

N3 envahissement ganglionnaire extra abdominal

MX bilan d'extension non connu

MO pas d'autre localisation métastatique

M1 envahissement des tissus non contigus à la lésion digestive (péritoine, plèvre) ou organes (ex : cavum, parotide, annexes oculaires, poumon, foie, sein, autre site gastro-intestinal)

BX moelle non explorée

B0 pas d'atteinte médullaire

B1 infiltration médullaire

10.9. Annexe III – Radiothérapie technique (Ch. Hennequin)

Technique d'irradiation

- Patient en décubitus dorsal
- Photons de haute énergie (? 10 MV)
- Une configuration à trois ou quatre faisceaux, au minimum est requise. La mise en place de ces faisceaux sera aidée par la technique conformationnelle
- Tous les faisceaux devront être utilisés à chaque séance
- Le traitement sera réalisé chez un patient avec un estomac vide, donc à distance des repas.

Volumes cibles

- Estomac en totalité, c'est-à-dire du cardia jusqu'à l'antre incluse (le lymphome gastrique, en particulier ceux de la zone marginale du MALT étant une maladie pluri-focale)
- Aires ganglionnaires péri-gastriques.

Technique conformationnelle

- Malade en position de traitement
- Axes de références définis
- Scanner : réaliser des coupes tous les 1 cm, et si possible tous les 0,5 mm du tiers inférieur de l'œsophage jusqu'à 3 à 5 cm sous la partie inférieure de l'antre
- L'opacification de l'estomac se fera en faisant avaler au patient une très petite quantité de liquide de contraste (20 à 30cc). Une plus grande quantité conduit à une augmentation du volume gastrique et donc à une surestimation du volume-cible :
- GTV (volume tumoral macroscopique): estomac à partir du cardia et en incluant l'ensemble de l'antre
- CTV (volume tumoral clinique : volume cible anatomoclinique) : inclusion des ganglions péri-gastriques, il s'agit des ganglions de la petite courbure (relai 1,3 et 5) et ceux de la grande courbure (relai 2,4 et 6) de la classification japonaise (Jpn J Surg, 1981 ; 11 :127-139 et Marescaux J, Evrard S. EMC techniques chirurgicales-appareil digestif, 1997, 40 :32)
- PTV (volume tumoral prévisionnel) : on réalisera une marge de 1 cm autour du GTV
- Organes critiques à contourner : reins, foie. Des histogrammes dose-volumes pour chacun de ces organes seront réalisés. Habituellement, la technique la plus simple qui protège au mieux ces organes consiste en trois faisceaux (un antérieur et deux latéraux). Des techniques plus complexes peuvent parfois être utiles, en particulier pour diminuer le volume de parenchyme hépatique irradié.

Doses

- Lymphomes extra-ganglionnaires de la zone marginale du MALT : 30 Gy

Fractionnement 1.8 à 2 Gy/séance ; 5 séances par semaine

Prescription d'anti-HT3 et d'inhibiteurs de la pompe à protons.

10.10. Annexe IV – Chimiothérapie +/- immunothérapie

- **Chimiothérapies et Immunothérapie pour les lymphomes non hodgkiniens de faible malignité à petites cellules :**

Agents alkylants

- **Chlorambucil** (Chloraminophène®) : plusieurs schémas possibles avec administration continue (par ex. : 2 à 3 mg/m²/j) ou en semi-continue à doses plus élevées (par ex. : 10 à 15 mg dose totale pendant 8 à 15 jours une fois par mois pendant 6 mois ou 6mg/m²/j pendant 14 jours/mois)
- **Cyclophosphamide** (Endoxan®) 100mg/jour

Immunothérapie +/- associée aux agents alkylants :

- Protocoles incluant **rituximab** (Mabthera®) 375mg/m² une perfusion de rituximab une fois par semaine pendant 4 semaines puis une fois par mois pendant 4 mois. En association au chlorambucil, celui-ci est administré à la posologie de 6 mg/m² tous les jours pendant les 42 premiers jours puis 14 jours par mois jusqu'à six mois de traitement.

Le rituximab est proposé en association avec la chimiothérapie lors de la phase d'induction et de consolidation.

Surveillance NFS : des globules blancs et plaquettes pour adaptation des doses. Boissons abondantes.

- **Chimiothérapie + Immunothérapie pour les lymphomes diffus à grandes cellules B dits de haute malignité : 6 à 8 cycles répétés à intervalle de trois semaines**

R-CHOP

CYCLOPHOSPHAMIDE 750mg/m² IV J1

DOXORUBICINE 50mg/m² IV J1 (après vérification d'une bonne fonction myocardique)

VINCRISTINE 1,4mg/m² IV J1 sans dépasser la dose de 2mg

PREDNISONNE 60mg/m² po J1 à J5

6 à 8 cycles à intervalle de trois semaines

+/- RITUXIMAB (Mabthera®) 375mg/m². : débits de perfusion (selon tables) adaptés au n° de cure et à la surface corporelle. Administré en J1 avec le CHOP ou JO.

R-Mini CHOP (sujet âgé) :

CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m² IV J1

DOXORUBICINE 25mg/m² IV J1 (après vérification d'une bonne fonction myocardique)

VINCRISTINE 1,4mg/m² IV J1 sans dépasser la dose de 2mg

PREDNISONNE 60mg/m² po J1 à J5

+ RITUXIMAB (Mabthera®) 375mg/m² : débits de perfusion (selon tables) adaptés au n° de cure et à la surface corporelle. Administré en J1 avec le CHOP ou JO

Adaptation des doses :

Traitement repris à doses pleines si $PN > 1,5 \times 10^9/l$ et plaquettes $> 100 \times 10^9/l$, sinon report de une à deux semaines.

En prophylaxie primaire ou secondaire si neutropénie sévère ($< 0,5 \times 10^9/l$) *a fortiori* si compliqué d'un épisode fébrile, utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) et/ou réduction de la dose en fonction du contexte : âge, état nutritionnel, intention curative ou palliative.

Références

Askling, J., Linet, M., Gridley, G., Halstensen, T.S., Ekstrom, K. & Ekblom, A. (2002) Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*, **123**, 1428-1435.

Carbonnel, F., d' Relecture : Jean-Charles DELCHIER, Michel DUCREUX, Christophe FERME, Almagne, H., Lavergne, A., Matuchansky, C., Brouet, J.C., Sigaux, F., Beaugerie, L., Nemeth, J., Coffin, B., Cosnes, J., Gendre, J.P. & Rambaud, J.C. (1999) The clinicopathological features of extensive small intestinal CD4 T cell infiltration. *Gut*, **45**, 662-667.

Cellier, C., Patey, N., Mauvie Relecture : Jean-Charles DELCHIER, Michel DUCREUX, Christophe FERME.

ux, L., Jabri, B., Delabesse, E., Cervoni, J.P., Burtin, M.L., Guy-Grand, D., Bouhnik, Y., Modigliani, R., Barbier, J.P., Macintyre, E., Brousse, N. & Cerf-Bensussan, N. (1998) Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*, **114**, 471-481.

Cellier, C., Delabesse, E., Helmer, C., Patey, N., Matuchansky, C., Jabri, B., Macintyre, E., Cerf-Bensussan, N. & Brousse, N. (2000) Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*, **356**, 203-208.

Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., Morel, P., Van Den Neste, E., Salles, G., Gaulard, P., Reyes, F., Lederlin, P. & Gisselbrecht, C. (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, **346**, 235-242.

Copie-Bergman, C., Gaulard, P., Lavergne-Slove, A., Brousse, N., Flejou, J.F., Dordonne, K., de Mascarel, A. & Wotherspoon, A.C. (2003) Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut*, **52**, 1656.

Copie-Bergman, C., Locher, C., Levy, M., Chaumette, M.T., Haioun, C., Delfau-Larue, M.H., Leroy, K., Gaulard, P. & Delchier, J.C. (2005) Metachronous gastric MALT lymphoma and early gastric cancer: is residual lymphoma a risk factor for the development of gastric carcinoma? *Ann Oncol*, **16**, 1232-1236.

Damaj, G., Verkarre, V., Delmer, A., Solal-Celigny, P., Yakoub-Agha, I., Cellier, C., Maurschhauser, F., Bouabdallah, R., Leblond, V., Lefrere, F., Bouscary, D., Audouin, J., Coiffier, B., Varet, B., Molina, T., Brousse, N. & Hermine, O. (2003) Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. *Ann Oncol*, **14**, 623-629.

Fischbach, W., Kestel, W., Kirchner, T., Mossner, J. & Wilms, K. (1992) Malignant lymphomas of the upper gastrointestinal tract. Results of a prospective study in 103 patients. *Cancer*, **70**, 1075-1080. Fischbach, W., Dragosics, B., Kolve-Goebeler, M.E., Ohmann, C., Greiner, A., Yang, Q., Bohm, S., Verreet, P., Horstmann, O., Busch, M., Duhmke, E., Muller-Hermelink, H.K. & Wilms, K. (2000) Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology*, **119**, 1191-1202.

Fischbach, W., Goebeler-Kolve, M., Starostik, P., Greiner, A. & Muller-Hermelink, H.K. (2002a) Minimal residual low-grade gastric MALT-type lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*, **360**, 547-548.

Fischbach, W., Goebeler-Kolve, M.E. & Greiner, A. (2002b) Diagnostic accuracy of EUS in the local staging of primary gastric lymphoma: results of a prospective, multicenter study comparing EUS with histopathologic stage. *Gastrointest Endosc*, **56**, 696-700.

Fischbach, W., Goebeler, M.E., Ruskone-Fourmesttraux, A., Wundisch, T., Neubauer, A., Raderer, M. & Savio, A. (2007) Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut*, **56**, 1685-1687.

Fischbach, W. (2008) Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a challenge for endoscopy. *Gastrointest Endosc*, **68**, 632-634.

Flieger, D., Keller, R., May, A., Ell, C. & Fischbach, W. (2005) Capsule endoscopy in gastrointestinal lymphomas. *Endoscopy*, **37**, 1174-1180.

Gisselbrecht, C., Gaulard, P., Lepage, E et al . (1998) Prognosis significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodjkin lymphomas (GELA). *Blood*, **92**, 76-82.

Gobbi, P.G., Corbella, F., Valentino, F., Bergonzi, M., Sangalli, C., Perfetti, V. & Corazza, G.R. (2009) Complete long-term response to radiotherapy of gastric early-stage marginal zone

lymphoma resistant to both anti-*Helicobacter pylori* antibiotics and chemotherapy. *Ann Oncol*, **20**, 465-468.

Isaacson, P.G. (2005) Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*, **18**, 57-68.

Isaacson, P.G., Spencer, J. & Wright, D.H. (1988) Classifying primary gut lymphomas. *Lancet*, **2**, 1148-1149.

Janssen, J. (2009) The impact of EUS in primary gastric lymphoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, **23**, 671-678.

Koch, P., del Valle, F., Berdel, W.E., Willich, N.A., Reers, B., Hiddemann, W., Grothaus-Pinke, B., Reinartz, G., Brockmann, J., Temmesfeld, A., Schmitz, R., Rube, C., Probst, A., Jaenke, G., Bodenstein, H., Junker, A., Pott, C., Schultze, J., Heinecke, A., Parwaresch, R. & Tiemann, M. (2001) Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma--results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*, **19**, 3874-3883.

Kluin-Nelemans, H. C., Doorduijn, J. K. (2011) Treatment of elderly patients with mantle cell lymphoma.

Semin Hematol, **48**, 208-13

Kodama, T., Ohshima, K., Nomura, K., Taniwaki, M., Nakamura, N., Nakamura, S., Kohno, S., Yamamoto, J., Karube, K., Yamasita, Y., Shirakusa, T. & Kikuchi, M. (2005) Lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract, including mantle cell lymphoma, follicular lymphoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Histopathology*, **47**, 467-478.

Kolve, M.E., Fischbach, W. & Wilhelm, M. (2000) Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: requirements for diagnosis and staging. *Recent Results Cancer Res*, **156**, 63-68.

Lecuit, M., Abachin, E., Martin, A., Poyart, C., Pochart, P., Suarez, F., Bengoufa, D., Feuillard, J., Lavergne, A., Gordon, J.I., Berche, P., Guillevin, L. & Lortholary, O. (2004) Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*, **350**, 239-248.

Lehours, P., Ruskone-Fourmesttraux, A., Lavergne, A., Cantet, F. & Megraud, F. (2003) Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol*, **98**, 291-295.

Levy, M., Hammel, P., Lamarque, D., Marty, O., Chaumette, M.T., Haioun, C., Blazquez, M. & Delchier, J.C. (1997) Endoscopic ultrasonography for the initial staging and follow-up in patients with low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue treated medically. *Gastrointest Endosc*, **46**, 328-333.

Levy, M., Copie-Bergman, C., Gameiro, C., Chaumette, M.T., Delfau-Larue, M.H., Haioun, C., Charachon, A., Hemery, F., Gaulard, P., Leroy, K. & Delchier, J.C. (2005) Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol*, **23**, 5061-5066.

Levy, M., Copie-Bergman, C., Molinier-Frenkel, V., Riou, A., Haioun, C., Gaulard, P., Delfau-Larue, M.H., Sobhani, I., Leroy, K. & Delchier, J.C. (2010) Treatment of t(11;18)-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with rituximab and chlorambucil: clinical, histological, and molecular follow-up. *Leuk Lymphoma*, **51**, 284-290.

Liu, H., Ye, H., Ruskone-Fourmesttraux, A., De Jong, D., Pileri, S., Thiede, C., Lavergne, A., Boot, H., Caletti, G., Wundisch, T., Molina, T., Taal, B.G., Elena, S., Thomas, T., Zinzani, P.L., Neubauer, A., Stolte, M., Hamoudi, R.A., Dogan, A., Isaacson, P.G. & Du, M.Q. (2002) T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*, **122**, 1286-1294.

Malamut, G., Afchain, P., Verkarre, V., Lecomte, T., Amiot, A., Damotte, D., Bouhnik, Y., Colombel, J.F., Delchier, J.C., Allez, M., Cosnes, J., Lavergne-Slove, A., Meresse, B., Trinquart, L., Macintyre, E., Radford-Weiss, I., Hermine, O., Brousse, N., Cerf-Bensussan, N. & Cellier, C. (2009) Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*, **136**, 81-90.

Musshoff, K. (1977) [Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl)]. *Strahlentherapie*, **153**, 218-221.

Palazzo, L., Roseau, G., Ruskone-Fourmesttraux, A., Rougier, P., Chaussade, S., Rambaud, J.C., Couturier, D. & Paolaggi, J.A. (1993) Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. *Endoscopy*, **25**, 502-508.

Park, W., Chang, S.K., Yang, W.I., Ko, Y.H., Huh, S.J., Ahn, Y.C. & Suh, C.O. (2004) Rationale for radiotherapy as a treatment modality in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **58**, 1480-1486.

Park, H.S., Kim, Y.J., Yang, W.I., Suh, C.O. & Lee, Y.C. (2010) Treatment outcome of localized Helicobacter pylori-negative low-grade gastric MALT lymphoma. *World J Gastroenterol*, **16**, 2158-2162.

Patte, C., Ribrag, V. & Brugieres, L. (2007) [Non Hodgkin's lymphoma in adolescents]. *Bull Cancer*, **94**, 339-348.

Raderer, M., Chott, A., Drach, J., Montalban, C., Dragosics, B., Jager, U., Puspok, A., Osterreicher, C. & Zielinski, C.C. (2002) Chemotherapy for management of localised high-grade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary? *Ann Oncol*, **13**, 1094-1098.

Raderer, M., Streubel, B., Wohrer, S., Hafner, M. & Chott, A. (2006) Successful antibiotic treatment of Helicobacter pylori negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut*, **55**, 616-618.

Rambaud, J.C. & Halphen, M. (1989) Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): relationships with alpha-chain disease. *Gastroenterol Intern*, **2**, 33-41.

Rambaud, J.C., Brouet, J.C. & Seligmann, M. (1994) Alpha chain disease and related lymphoproliferative disorders. In: *Handbook of mucosal Immunol* (ed. by Ogra), pp. 425-433. Academic Press, New York.

Ruskone-Fourmesttraux, A., Aegerter, P., Delmer, A., Brousse, N., Galian, A. & Rambaud, J.C. (1993) Primary digestive tract lymphoma: a prospective multicentric study of 91 patients. Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs. *Gastroenterology*, **105**, 1662-1671.

Ruskone-Fourmesttraux, A., Delmer, A., Lavergne, A., Molina, T., Brousse, N., Audouin, J. & Rambaud, J.C. (1997) Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. Groupe D'etude des Lymphomes Digestifs. *Gastroenterology*, **112**, 7-16.

Ruskone-Fourmesttraux, A., Lavergne, A., Aegerter, P.H., Megraud, F., Palazzo, L., de Mascarel, A., Molina, T. & Rambaud, J.L. (2001) Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti- Helicobacter pylori treatment. *Gut*, **48**, 297-303.

Ruskone-Fourmesttraux, A., Dragosics, B., Morgner, A., Wotherspoon, A. & Dd Jong, D. (2003) Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut*, **52**, 912-913.

Ruskone-Fourmesttraux, A. & Audouin, J. (2010) Primary gastrointestinal tract mantle cell lymphoma as multiple lymphomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, **24**, 35-42.

Ruskone-Fourmesttraux, A., Fischbach, W., Aleman, B.M., Boot, H., Du, M.Q., Megraud, F., Montalban, C., Raderer, M., Savio, A. & Wotherspoon, A. (2011) EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*, **60**, 747-758.

Sacchi, S., Marcheselli, L., Bari, A., Marcheselli, R., Pozzi, S., Luminari, S., Lombardo, M., Buda, G., Lazzaro, A., Gobbi, P.G., Stelitano, C., Morabito, F., Quarta, G. & Brugiattelli, M. (2008) Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study. *Haematologica*, **93**, 398-404.

Sackmann, M., Morgner, A., Rudolph, B., Neubauer, A., Thiede, C., Schulz, H., Kraemer, W., Boersch, G., Rohde, P., Seifert, E., Stolte, M. & Bayerdoerffer, E. (1997) Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology*, **113**, 1087-1090.

Salles, G., Seymour, J.F., Offner, F., Lopez-Guillermo, A., Belada, D., Xerri, L., Feugier, P., Bouabdallah, R., Catalano, J.V., Brice, P., Caballero, D., Haioun, C., Pedersen, L.M., Delmer, A., Simpson, D., Leppa, S., Soubeyran, P., Hagenbeek, A., Casasnovas, O., Intragumtornchai, T., Ferme, C., da Silva, M.G., Sebban, C., Lister, A., Estell, J.A., Milone, G., Sonet, A., Mendila, M., Coiffier, B. & Tilly, H. (2011) Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*, **377**, 42-51.

Song, K.H., Yun, M., Kim, J.H., Yang, W.I., Kang, D.R., Chung, J.B. & Lee, Y.C. (2011) Role of F-FDG PET Scans in Patients with *Helicobacter pylori*-Infected Gastric Low-Grade MALT Lymphoma. *Gut Liver*, **5**, 308-314.

Sugimoto, M., Kajimura, M., Shirai, N., Furuta, T., Kanaoka, S., Ikuma, M., Sato, Y. & Hishida, A. (2006) Outcome of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Intern Med*, **45**, 405-409.

Swerdlow, S.H., Campo, E., Seto, M. & Muller-Hermelink, H.K. (2008) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. (ed. by S.H. Swerdlow), pp. 229-232. IARC, Lyon.

Tomita, N., Kodaira, T., Tachibana, H., Nakamura, T., Mizoguchi, N. & Takada, A. (2009) Favorable outcomes of radiotherapy for early-stage mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Radiother Oncol*, **90**, 231-235.

Tsang, R.W., Gospodarowicz, M.K., Pintilie, M., Wells, W., Hodgson, D.C., Sun, A., Crump, M. & Patterson, B.J. (2003) Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol*, **21**, 4157-4164.

Vrieling, C., de Jong, D., Boot, H., de Boer, J.P., Wegman, F. & Aleman, B.M. (2008) Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol*, **87**, 405-411.

Wotherspoon, A.C., Doglioni, C., Diss, T.C., Pan, L., Moschini, A., de Boni, M. & Isaacson, P.G. (1993) Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori* [see comments]. *Lancet*, **342**, 575-577.

Zucca, E. & Dreyling, M. (2009) Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, **20 Suppl 4**, 113-114.

Zullo, A., Hassan, C., Andriani, A., Cristofari, F., De Francesco, V., Ierardi, E., Tomao, S., Morini, S. & Vaira, D. (2009) Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol*, **104**, 1932-1937; quiz 1938.

Zullo, A., Hassan, C., Cristofari, F., Andriani, A., De Francesco, V., Ierardi, E., Tomao, S., Stolte, M., Morini, S. & Vaira, D. (2010) Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **8**, 105-110.