

Caractéristiques clinico-pathologiques des lymphomes gastriques primitifs de bas grade de malignité

Asma Ouakaa-Kchaou, Dalenda Gargouri, Asma Kochlef, H Elloumi, H Bouzid, A Kilani, M Romani, J Kharrat, Abdeljabbar Ghorbel

Département de Gastro-entérologie. Hôpital Habib Thameur. Tunis. Tunisie
Université Tunis El Manar

A. Ouakaa-Kchaou, D. Gargouri, A. Kochlef, H. Elloumi, H. Bouzid,
A. Kilani, M. Romani, J. Kharrat, A. Ghorbel

A. Ouakaa-Kchaou, D. Gargouri, A. Kochlef, H. Elloumi, H. Bouzid,
A. Kilani, M. Romani, J. Kharrat, A. Ghorbel

Caractéristiques clinico-pathologiques des lymphomes gastriques
primitifs de bas grade de malignité

Clinicopathologic characteristics of low grade primary gastric non-
Hodgkin's lymphomas: Experience from a single center

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°08/09) : 676 - 681

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°08/09) : 676 - 681

R É S U M É

But : Colliger les lymphomes gastriques primitifs de bas grade de malignité, afin de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et endoscopiques de cette affection ainsi que les modalités thérapeutiques adoptées.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective colligeant 16 patients consécutifs (âge moyen 46 et extrêmes 28-75 ans) présentant un lymphome gastrique primitif de bas grade de malignité. Nous avons analysé les manifestations cliniques, les signes endoscopiques et histologiques, l'infection à *Helicobacter pylori* et le traitement.

Résultats : Les symptômes les plus fréquents incluaient les douleurs abdominales (87,5%), les vomissements (62,5%) et l'hémorragie digestive (25%). Les aspects endoscopiques étaient dominés par les ulcères et les ulcérations (93,75%). Le rendement diagnostique des biopsies per-endoscopiques atteignait 87,5% lorsque les biopsies étaient répétées. Le taux de détection de l'*Helicobacter pylori* était de 75%. Au total 9 patients ont été opérés, 3 ont eu une chimiothérapie et 8 un traitement d'éradication de l'*Helicobacter Pylori*. Le suivi moyen était de 27 mois avec des extrêmes allant de 2 à 74 mois. Au terme de notre étude, 12 malades (75%) étaient en rémission complète, 1 patient est décédé et 3 malades étaient perdus de vue.

Conclusion : L'éradication d'*Helicobacter pylori* est devenue un des éléments clés du traitement des lymphomes gastriques du MALT, mais le recours à d'autres traitements peut s'avérer nécessaire.

S U M M A R Y

Aim: To report the clinicopathological data and the treatment outcomes in patients with primary gastric low grade non-Hodgkin's lymphoma.

Methods: We carried out a retrospective analysis of 16 consecutive patients (median age 46 and range 28-75 years) who presented to our department with histopathological diagnosis of primary gastric low grade non-Hodgkin's lymphoma. We analyzed clinical manifestations, endoscopic features, pathological features, *Helicobacter pylori* infection and treatment.

Results: Common symptoms included abdominal pain (87.5%), vomiting (62.5%), and gastrointestinal bleeding (25%). Endoscopic appearances were mainly ulcers and ulcerations (93.75%). Endoscopic biopsy confirmation rate reached 87.5% when biopsies were repeated. *Helicobacter pylori* detection rate was 75%. A total of 9 patients received surgeries. Three patients had chemotherapy and 8 patients had *Helicobacter pylori* eradication therapy. The range of follow-up was 2-74 months with a median of 27 months. A complete remission was obtained in 12 cases, whereas 1 patient died and 3 were lost of view.

Conclusion: Eradication therapy may be offered as an initial treatment option in patients with low-grade gastric lymphoma.

Mots-clés

Lymphome gastrique primitif de bas grade de malignité;
Epidémiologie ; Traitement

Key-words

Low grade primary gastric lymphoma; Epidemiology; Treatment

Les lymphomes gastriques primitifs représentent la localisation la plus fréquente des lymphomes digestifs. Ces lymphomes sont issus du tissu lymphoïde associé au tube digestif dit MALT. Ces dernières années ont été marquées par une meilleure connaissance de la physiopathologie de cette entité, notamment par la mise en évidence du rôle de l'*Helicobacter pylori* (HP) dans la genèse de ces lymphomes.

L'objectif de cette étude était de colliger les lymphomes gastriques primitifs de bas grade de malignité, pris en charge sur une période de 13 ans, afin de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et endoscopiques de cette affection ainsi que les modalités thérapeutiques adoptées.

PATIENTS ET METHODES

Diagnostic

Le caractère primitif du lymphome gastrique était retenu devant une localisation gastrique exclusive ou prépondérante, sans atteinte ganglionnaire périphérique. Le diagnostic de lymphome de type MALT était retenu sur des critères anatomopathologiques à partir des comptes rendus des biopsies endoscopiques et/ou des pièces de résection en se basant sur la classification d'Isaacson ou la classification de Kiel actualisée. Le lymphome de bas grade de malignité (LBG) était défini par l'existence d'une infiltration dense et diffuse de la muqueuse et/ou la sous muqueuse par des cellules « centrocytes-like » avec ou sans différenciation plasmocytaire, la présence de lésions lymphoépithéliales et l'existence inconstante d'une hyperplasie lymphoïde folliculaire.

Caractéristiques générales

Nous avons recueilli les caractéristiques épidémiologiques des patients, les caractéristiques cliniques (symptomatologie fonctionnelle, délai de consultation, données de l'examen physique), les caractéristiques endoscopiques ; le statut HP a été établi par l'examen anatomopathologique et par le test à l'uréase (CLO-test®).

Bilan d'extension et de la maladie

Il reposait sur une évaluation clinique systématique, des examens biochimiques, hématologiques et immunologiques, l'échographie abdominale, le scanner thoraco-abdominal et l'écho-endoscopie à la recherche d'une atteinte ganglionnaire abdominale ou thoracique, une endoscopie digestive haute et basse avec biopsies de toute anomalie suspecte et biopsies de l'iléon, ainsi qu'un transit du grêle à la recherche d'une atteinte au niveau du reste du tube digestif et un examen ORL. La biopsie ostéo-médullaire, la ponction biopsie du foie et la ponction lombaire étaient réalisées en cas d'anomalies. Le stade clinique a été évalué selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Musshoff.

Suivi

Après traitement d'éradication d'HP

Le premier contrôle endoscopique et histologique était réalisé 4 à 6 semaines après la fin du traitement d'éradication de HP. La réponse thérapeutique était évaluée selon des critères endoscopiques et histologiques:

Rémission endoscopique: Disparition des lésions

endoscopiques.

Rémission histologique: Absence de contingent lymphomateux
Eradication de HP: Absence de HP sur les biopsies endoscopiques.

Selon la réponse à la première cure d'éradication, le traitement par une 2^{ème} cure d'éradication, la chirurgie ou la surveillance, étaient discutés.

Après chimiothérapie et radiothérapie

Le rythme de surveillance reposait sur des contrôles cliniques, biologiques, morphologiques, endoscopiques et histologiques.

Après chirurgie à visée curative

Le suivi reposait sur une évaluation clinique, biologique, morphologique et endoscopique.

RESULTATS

Durant la période d'étude, nous avons initialement colligé 45 cas de lymphomes gastriques primitifs (LGP). Nous avons exclu 5 patients, en raison de l'insuffisance des données. L'étude a porté sur les 16 cas de LBG (40%). L'âge moyen des patients était de 46 ans (extrêmes 28 et 75 ans). Il existait une prédominance masculine avec un sex-ratio H/F de 1,66. La symptomatologie fonctionnelle était dominée par les douleurs abdominales, de siège épigastrique, qui constituaient le principal motif de consultation (87,5%). Les vomissements étaient retrouvés chez 10 patients (62,5%). Quatre malades (25%) ont présenté une hémorragie digestive inaugurale. Une constipation était notée dans 12,5% des cas. Une altération de l'état général (anorexie, asthénie et amaigrissement) était constatée chez uniquement 4 malades (25%). Le délai entre le début des symptômes et la date de la première consultation variait de 1 à 72 mois, avec une moyenne de 10,9 mois. L'examen physique était normal dans tous les cas.

Ulcères et ulcérations (figure 1) représentaient l'aspect endoscopique le plus fréquent (93,75%). Des gros plis (figure 2) étaient notés dans 37,5% des cas. Aucun patient ne présentait d'aspect ulcéro-bourgeonnant. La localisation tumorale la plus fréquente était antrale (50%). L'atteinte était diffuse dans cinq cas (31,25%) et fundique chez trois patients (18,75%).

Figure 1 : Ulcérations multiples de l'antré

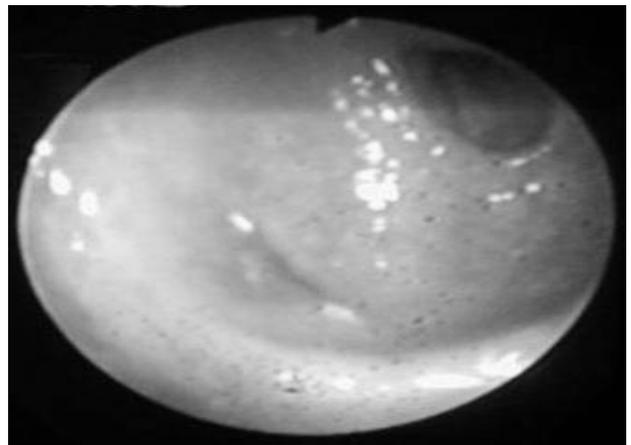


Figure 2 : Gros plis gastriques



Les biopsies endoscopiques ont permis de retenir le diagnostic dans 14 cas (87,5%). Le nombre de séries de biopsies variait de 1 à 6 avec une moyenne de 1,9. Dans deux cas, les biopsies endoscopiques n'étaient pas contributives. Pour ces deux patients, le diagnostic a été établi par l'étude de la pièce opératoire. L'indication opératoire avait été portée, dans 1 cas, pour un ulcère gastrique résistant au traitement médical et dans l'autre cas, l'aspect endoscopique était évocateur de lymphome mais 6 séries de biopsies étaient négatives.

La majorité des lymphomes était de type centrocyte-like (81,25%). Les différents types histologiques sont résumés dans le tableau I. L'étude immunohistochimique montrait qu'il s'agissait d'une prolifération lymphoïde B dans tous les cas.

Le statut HP a été déterminé par l'histologie (examen anatomopathologique ± test rapide à l'uréase). Il était positif dans 12 cas (75 %), négatif dans 1 cas (6,25%) et non précisé dans 3 cas (18,75 %).

Tableau 1 : Les différents types histologiques

Lymphome du MALT de faible degré de malignité (n=16)	Nbre	%
- Centrocyte-like	13	81,25
- Lympho-plasmocytaire / lymphoplasmocytoïde (immunocytome)	1	6,25
- Centroblasto-centrocytique	1	6,25
- Lymphoplasmocytaire	1	6,25

La réalisation d'un bilan d'extension a permis de classer les patients. En particulier, l'écho-endoscopie était réalisée chez 50% des patients. Le lymphome était superficiel, ne dépassant pas la sous muqueuse et sans envahissement des ganglions péri-gastriques ni des organes de voisinage dans la majorité des cas

(figure 3). Au terme des explorations, le stade I_E était noté dans 81,25% (figure 4).

Figure 3 : Lymphome superficiel à l'échoendoscopie

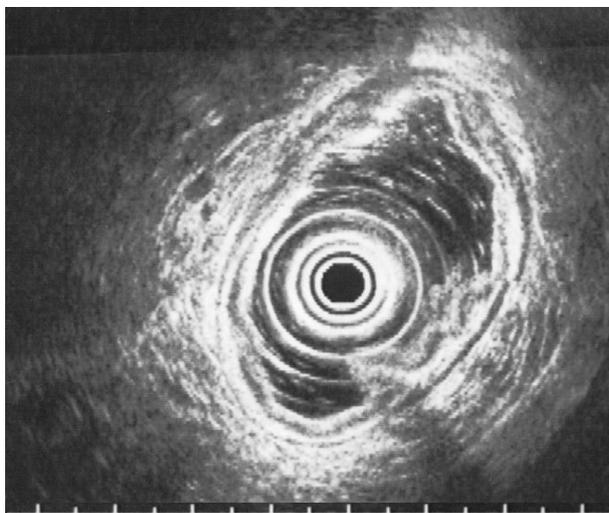
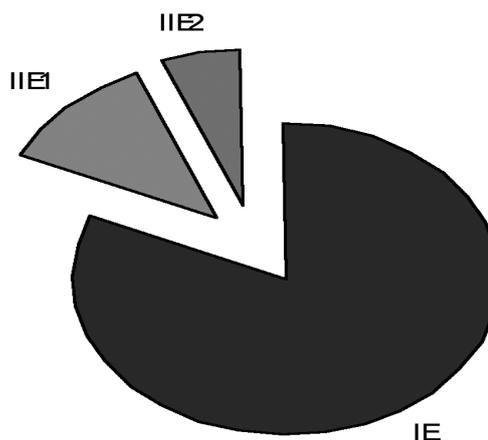


Figure 4 : Stadification selon Ann Arbor



Un traitement d'éradication d'HP était indiqué, à partir de 1997, chez huit patients (50%). Il s'agissait de LBG stade I_E d'Ann Arbor HP(+) dans tous les cas. Le traitement d'éradication de première intention a été de type FAM (F=Famotidine, A=Amoxicilline, M=Metronidazole) dans 4 cas, PAC dans 2 cas (P=Pantoprazole, C=Clarithromycine) et PAM dans deux cas. Initialement la durée de la tri-thérapie était de 7 jours dans six cas et de 14 jours dans deux cas. Pour les quatre patients ayant eu une 2^{ème} cure d'éradication de HP, la durée du traitement était de 7 jours dans 3 cas et de 14 jours dans 1 cas. La durée de la

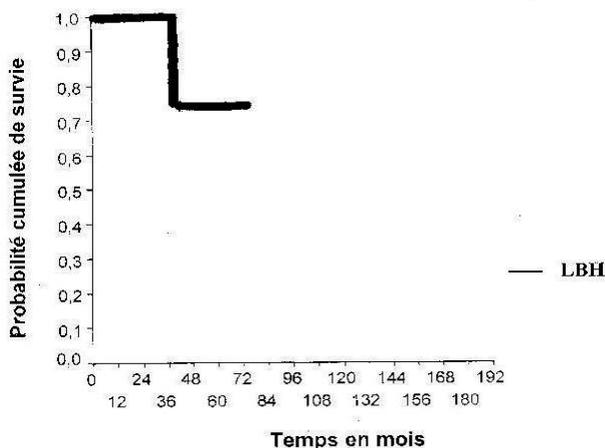
tri-thérapie était de 14 jours pour le patient ayant reçu une 3^{ème} cure d'éradication.

Neuf patients présentant un LBG ont été opérés. Les indications opératoires étaient un lymphome localisé (stade I_E avant 1997+ II_E) dans quatre cas, un lymphome disséminé stade II_E dans 1 cas, des ulcères résistants au traitement médical (dont l'un était endoscopiquement suspect) dans deux cas et l'échec du traitement d'éradication d'HP dans 2 cas. Le type de résection a consisté en une gastrectomie partielle (2/3 ou 4/5) dans 6 cas (localisation antrale) et une gastrectomie totale chez trois patients (siège fundique dans 2 cas et diffus dans 1 cas). La chimiothérapie a été indiquée chez trois patients présentant un LBG, celle-ci était exclusive dans un cas, indiquée pour un LBG stade II_E avec extension duodénale. Dans les deux autres cas, elle a été indiquée en post-opératoire, en raison de l'envahissement des limites d'exérèse et la présence d'adénopathies contiguës justifiant une radio-chimiothérapie et d'une atteinte jéjunale sur les biopsies systématiques faites en per-opératoire. Les protocoles utilisés consistaient en une polychimiothérapie de type CHOP dans un cas (réutilisé en association à du méthotrexate (MTX) au cours de l'évolution après une rechute); de type ECOVB dans 1 cas et ACVBP dans le 3^{ème} cas. Le nombre de cure variait de 1 à 6 avec une moyenne de 3,25 cures.

Un seul patient a reçu une radiothérapie en association à une chimiothérapie. Il s'agissait d'un lymphome de bas grade de malignité stade II_E traité par une gastrectomie 2/3. Il existait une atteinte des limites d'exérèses supérieures et des ganglions contigus d'où l'indication d'une radio-chimiothérapie post-opératoire. La dose délivrée était de 45 Gray, sur la loge gastrique, étalée sur 4 semaines à raison de 5 séances par semaine et de 1,8 Gray par séance.

Le suivi moyen des patients était de 27,18 mois (2 à 74 mois). Au terme de notre étude, 12 patients (75 %) étaient en rémission complète, 1 patient (6,25 %) est décédé et 3 patients (18,75 %) ont été perdus de vue. La survie actuarielle 5 ans était de 75% (figure 5).

Figure 5 : Courbe de survie



Le suivi moyen des patients ayant reçu un traitement d'éradication était de 18,75 mois avec des extrêmes allant de 2 à 72 mois. Un patient a été perdu de vue avant le premier contrôle endoscopique. Ainsi, nous disposons du suivi de 7 patients avec un recul moyen après traitement d'éradication d'HP de 20,28 mois (4 à 72 mois). L'évolution de ces patients est rapportée dans la figure 6. La durée de suivi était de 39,77 mois en moyenne (11 à 74 mois). Six patients étaient en rémission complète avec un recul moyen de 42 mois. Dans quatre cas, la chirurgie constituait le traitement exclusif du lymphome. Dans deux cas, la résection a été indiquée après échec du traitement d'éradication. Une chimiothérapie complémentaire a été nécessaire dans un cas en raison d'une localisation jéjunale sur les biopsies per-opératoires. Un patient est décédé 30 mois après la résection chirurgicale en rapport avec la survenue d'une rechute, malgré la réalisation d'une radio-chimiothérapie. Deux patients ont été perdus de vue après un délai respectif de 2 et 5 mois de l'intervention.

Après chimiothérapie, le suivi moyen de ces patients était de 43,66 mois (19 à 72 mois). Deux patients étaient en rémission complète avec un recul moyen de 39 mois. Un patient a reçu une chimiothérapie exclusive en raison d'une extension duodénale. Le second patient est celui ayant une atteinte jéjunale de découverte per-opératoire. Un patient est décédé. Il s'agissait du patient ayant un envahissement ganglionnaire et des limites d'exérèse. Une rémission endoscopique et histologique avait été obtenue après radio-chimiothérapie (type CHOP) mais une récurrence a nécessité la modification du protocole de chimiothérapie (CHOP/MTX). Le décès est survenu 4 jours après le début de la cure. L'évolution des patients en fonction du type de traitement est résumée dans la figure 7.

Figure 6 : Suivi après éradication d'*Helicobacter pylori*

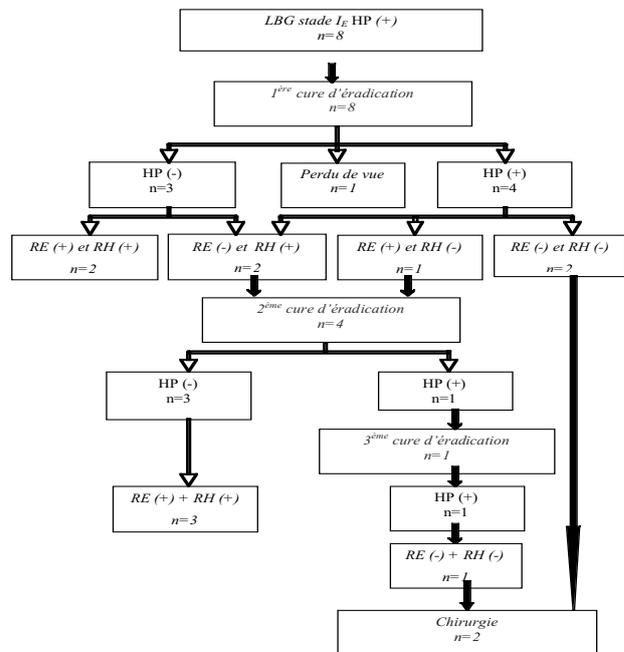
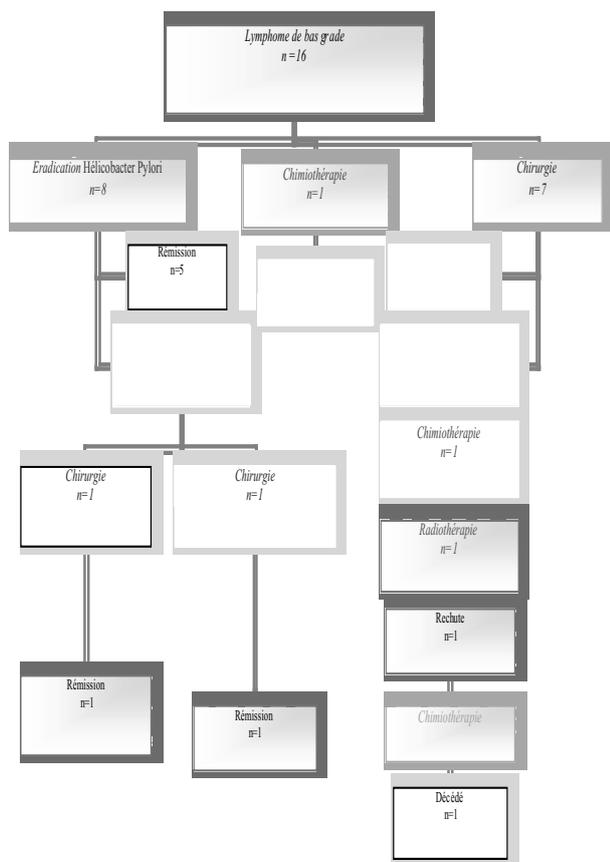


Figure 7 : Evolution selon l'indication thérapeutique



DISCUSSION

Les lymphomes primitifs du tube digestif (LPTD) sont par définition issus des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses ou MALT, que ce dernier soit normalement présent (intestin grêle, côlon) ou acquis au cours d'une infection chronique par HP au niveau de l'estomac [1]. Les LPTD représentent 4 à 20 % de l'ensemble des lymphomes non Hodgkiniens [2, 3]. Le tube digestif est la localisation la plus fréquente des lymphomes extra-ganglionnaires avec un taux allant de 36 à 59 % [2, 3]. Le lymphome gastrique constitue 50 à 60 % des atteintes lymphomateuses primitives du tube digestif [4, 5] mais demeure cependant, une affection rare puisqu'il ne représente que 3 à 10 % des tumeurs malignes de l'estomac [2, 3, 5]. L'étiologie des lymphomes gastriques est inconnue, mais de nombreux facteurs prédisposant ont été incriminés [1, 3]. Ces dernières années, l'HP a été impliqué dans la pathogénie du lymphome gastrique [6]. Les liens entre HP et lymphomes gastriques ont été établis sur des arguments d'ordre anatomopathologique, épidémiologique et thérapeutique [1, 6]. On reste toutefois frappé par le contraste entre la très forte prévalence de l'infection à HP dans certaines régions comme l'Afrique et le très faible taux de lymphomes gastriques. Si la présence de la

bactérie semble nécessaire au développement du lymphome, elle n'est pas suffisante, et d'autres facteurs génétiques, environnementaux ou ayant trait à la variabilité des souches bactériennes, entrent probablement en jeu et sont à l'étude [7]. Lymphomes B à petites cellules de la zone marginale dits de faible malignité ou de bas grade de malignité sont le plus souvent de siège gastrique et alors localisés. Couramment désignés « lymphome de type MALT » ou « lymphome du MALT » et initialement décrits par Isaacson au niveau de l'estomac, on les dénomme selon la nouvelle classification générale des lymphomes (OMS de 2001), lymphomes de la zone marginale du MALT. Ce sont des lymphomes de faible degré de malignité, d'évolution indolente, généralement localisés et pouvant se transformer en lymphome de haut degré de malignité lorsqu'il apparaît un ou plusieurs contingents de grandes cellules [7]. Leurs caractères histologiques sont stéréotypés associant une infiltration du chorion par des cellules lymphoïdes de petite taille appelées « centrocyte-like » issus de la zone marginale ou dôme; des lésions lympho-épithéliales (LLE), caractéristiques et toujours présentes ; et une hyperplasie folliculaire lymphoïde. Des cellules blastiques à type de centroblastes ou d'immunoblastes sont souvent présentes mais en petit nombre. L'étude immuno-histochimique démontre souvent un phénotype B (CD20+, CD79a+). Dans notre série tous les lymphomes avaient un phénotype B. Les techniques de biologie moléculaire avec amplification génique (PCR) peuvent permettre la mise en évidence rapide d'un réarrangement clonal du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines. Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment retrouvées sont la trisomie 3 dans 50 à 60 % et la translocation t(11; 18) dans 20 à 50 % [7].

La stratégie de prise en charge des lymphomes gastriques reste encore controversée et est en pleine mutation [8]. Jusqu'en 1960, la chirurgie occupait une place prépondérante dans la prise en charge du lymphome gastrique primitif [9]. Elle était indiquée dans un but diagnostique, pronostique et/ou thérapeutique. Cependant, les progrès réalisés dans les domaines du diagnostic (endoscopie digestive haute avec biopsies, techniques histopathologiques), de l'évaluation précise de l'extension (écho-endoscopie essentiellement) et surtout la découverte d'autres traitements puissants adaptés au stade clinique et au type histologique, ont fait reculer le recours à la chirurgie. En particulier, le traitement et le suivi des lymphomes de bas grade sont actuellement mieux codifiés et même consensuels parmi les groupes européens. Il est maintenant admis que 80 % des lymphomes gastriques au statut HP positif, de stade I_E peuvent régresser après éradication de l'HP alors que les stades II_E ont peu de chance de régresser. Les chances de rémission sont d'autant plus importantes que l'atteinte pariétale est limitée à la muqueuse voire à la sous-muqueuse à l'écho-endoscopie. La place du traitement d'éradication de l'HP parmi les autres méthodes de traitement (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) des lymphomes du MALT est en cours de codification. Ces alternatives ou compléments thérapeutiques sont souvent nécessaires après échec de l'éradication de HP. D'autres points restent

controversés ou insuffisamment étudiés, tels que la signification et le devenir de la persistance d'une monoclonalité des lymphocytes B muqueux après éradication efficace de HP [10], ainsi que la survenue très rare d'adénocarcinomes gastriques métachrones après rémission complète de lymphomes du MALT induite par l'éradication de HP. De tels événements soulignent les liens étroits entre les néoplasies gastriques et l'infection à HP. Ils imposent de réaliser une surveillance endoscopique et anatomopathologique prolongée en cas d'éradication de la bactérie au stade d'atrophie gastrique sévère, qui est un facteur de risque bien connu de l'adénocarcinome gastrique.

Références

1. Zucca E, Cavalli F. Extranodal lymphomas. *Ann Oncol* 2000; 11:219-22.
2. Ducreux M, Boutron MC, Piard F, Carli PM, Faivre J. A 15-years series of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: a population-based study. *Br J Cancer* 1998; 77: 511-4.
3. Gurney KA, Cartwright RA, Gilman EA. Descriptive epidemiology of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. *Br J Cancer* 1999; 79: 1929-34.
4. Ruskone-Fourmestaux A. Lymphome gastrique. *Rev Prat* 1997;47:848-54.
5. Severson RK, Davis S. increasing incidence of primary gastric lymphoma. *Cancer* 1990; 66: 1283-7.
6. Wotherspoon C. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 61-8.
7. Ruskone-Fourmestaux A. Les lymphomes gastriques du MALT. *Rev Med Int* 2004;25 :573-81.
8. Brousse N. Le lymphome à petites cellules est-il un pseudolymphome, un lymphome ou une maladie infectieuse ? *Ann Path* 1994;14:206-8.
9. Irvind D, Fleming S, Mitchell S, Rali D. The role of surgery in the management of gastric lymphoma. *Cancer* 1982; 49: 1135-41.
10. De Korwin JD. Infection et lymphomes du MALT. Quoi de neuf ? *Rev Med Int* 2004;25 :545-7.

CONCLUSION

Ainsi, grâce à la meilleure connaissance des facteurs pronostiques, le lymphome gastrique est devenu une maladie hautement curable. Les divers protocoles thérapeutiques actuellement proposés sont fonction essentiellement du type histologique, du stade clinique et du terrain. L'éradication de l'HP est devenue un des éléments clés du traitement des lymphomes gastriques du MALT, mais le recours à d'autres traitements peut s'avérer nécessaire, justifiant la mise en œuvre systématique d'un bilan d'extension en cas de confirmation anatomopathologique. En particulier, le recours à l'écho-endoscopie permet de sélectionner les maladies à faible risque, candidats à un traitement d'éradication de l'HP, évitant ainsi les traitements plus agressifs.