

Lymphome du MALT gastrique : Particularités anatomo-cliniques et évolutives des formes résistantes au traitement

Ines Chelly, Olfa Adouni, Sofiane Chouaib, Haifa Azouz, Haifa Nfoussi, Slim Haouet, Moncef Zitouna, Nidhameddine Kchir

Service d'Anatomie et de Cytologie pathologique, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie.
Université Tunis El Manar

I. Chelly, O. Adouni, S. Chouaib, H. Azouz, H. Nfoussi, S. Haouet, M. Zitouna, N. Kchir

I. Chelly, O. Adouni, S. Chouaib, H. Azouz, H. Nfoussi, S. Haouet, M. Zitouna, N. Kchir

Lymphome du MALT gastrique : Particularités anatomo-cliniques et évolutives des formes résistantes au traitement

Gastric MALT lymphoma: Anatomo-clinical data and outcome of early stage H. pylori-associated gastric MALT-lymphoma resistant to treatment

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°12) : 910 - 915

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°12) : 910 - 915

R É S U M É

But : Relever les particularités anatomo-cliniques des lymphomes MALT gastriques résistants au traitement anti HP et déterminer les facteurs prédictifs de sa résistance.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective colligeant 34 cas de lymphome MALT gastrique diagnostiqués au service d'anatomie pathologique de l'hôpital La Rabta sur une période de 10 ans allant de 1999 à 2009. 12 patients présentaient un lymphome MALT gastrique localisé et avaient bénéficié d'une trithérapie anti Hp.

Résultats : Six des patients répondaient au traitement éradicateur de Hp. L'échoendoscopie était sans anomalie chez 5 parmi les 6 patients répondeurs. Chez les patients non répondeurs, les lésions étaient localisées au niveau de l'antrum chez trois patients et au niveau du fundus chez les trois autres. Des adénopathies péri-gastriques étaient retrouvées chez les non répondeurs. Une éradication de HP a été obtenue chez 66% des patients non répondeurs alors que HP a été éradiqué chez 100% des répondeurs.

Conclusion : Nous retenons que les facteurs prédictifs d'échec de traitement anti HP sont : la résistance de certaines souches de HP aux antibiotiques, le siège proximal (fundique) du lymphome, la présence d'adénopathies péri-gastriques.

S U M M A R Y

Aim: To describe the clinical, endoscopic and histological particularities of early stage HP associated gastric MALT lymphoma resistant to anti Hp treatment and identify predicting factors of resistance.

Methods: We retrospectively studied 12 patients with primary low grade gastric localized MALT lymphoma treated with anti HP treatment and diagnosed at La Rabta Hospital from 1999 to 2009.

Results: The ultrasonography was normal in 5 patients between the 6 responding patients. Perigastric lymph nodes were found in non responders (33.3%). Hp eradication was achieved in 66% of patients not responding while Hp was eradicated in 100% of responders. The two non-responding patients with failure of eradication of Hp had a strain resistant to Clarithromycin Hp.

Conclusion: Predicting factors of failure of anti HP: HP resistance to antibiotics, the proximal head, and the presence of perigastric lymph nodes. Recently, chromosomal aberrations and immune-histochemical markers have been implicated as factors of non response to anti Hp.

M o t s - c l é s

Lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses, estomac, *Helicobacter pylori*, immunohistochimie, thérapeutique.

Key - words

Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, stomach, *Helicobacter pylori*, immunohistochemistry, therapy.

Les lymphomes gastriques du MALT sont les plus fréquents des lymphomes digestifs. Ils sont liés à une prolifération monoclonale des lymphocytes B qui ont les caractéristiques des lymphocytes normalement présents au niveau du dôme des plaques de Peyer [1]. Il est maintenant bien démontré que ce lymphome est étroitement lié à l'infection à HP [2, 3]. L'éradication de HP permet ainsi la régression du lymphome MALT gastrique dans plus de 80% des cas et constitue de ce fait, le traitement de première ligne dans les formes localisées [2]. Cependant, certains facteurs anatomo-cliniques seraient prédictifs de la résistance du lymphome MALT gastrique localisé au traitement anti HP avec un risque de rechute estimé à 5% des cas rapportés dans la littérature [2].

Le but de ce travail était de décrire les particularités anatomo-cliniques des lymphomes MALT gastriques résistants au traitement anti HP et de déterminer les facteurs prédictifs de sa résistance.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre étude descriptive, multicentrique, a porté sur 34 patients présentant un lymphome MALT gastrique colligés au service d'anatomie pathologique de La Rabta sur une période de 11 ans allant de 1999 à 2009. Douze de ces patients présentaient un lymphome MALT à un stade précoce de son évolution (stade IE et IIE de Ann Arbor). L'étude histologique a été faite sur des biopsies gastriques. Nous avons réalisé une relecture systématique de toutes les préparations histo-pathologiques des patients inclus dans notre étude.

Le diagnostic de lymphome MALT a été porté selon les recommandations de la nouvelle classification des lymphomes de l'OMS parue en 2008.

L'infection à Hp était présente chez tous les patients inclus dans cette étude. Elle a été mise en évidence à partir des biopsies endoscopiques, par le test rapide à l'Urée, par l'analyse histologique, par le breath-test, par la sérologie, par la culture ou par la PCR. La recherche de souches résistantes a été faite par la réalisation d'antibiogramme.

Le bilan d'extension a comporté un examen clinique complet, un examen ORL, une radiographie du thorax, une échographie abdominale, une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdominale, un transit du grêle, une endoscopie digestive haute, une coloscopie, une biopsie ostéo-médullaire ou un myélogramme, une biopsie de cavum et une écho-endoscopie. Une échographie et une TDM abdominale ont été pratiquées à la recherche d'un éventuel épaississement de la paroi gastrique ou d'adénopathies profondes. Au terme de ce bilan, les lymphomes ont été classés selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Musshof.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) a été faite, avec des biopsies multiples et profondes au niveau des zones suspectes et même à distance afin de préciser la forme, l'aspect et le siège des lésions.

Le traitement d'éradication de Hp a associé de l'Oméprazole 20 mg deux fois par jour, de l'Amoxicilline 1g x 2/ jour et de la Clarithromycine 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours ou

du Métronidazole 500 mg deux fois par jour. La réponse au traitement éradicateur de Hp a été évaluée par gastroscopie avec biopsies multiples avec ou sans échoendoscopie, initialement et après un délai de 4 à 6 semaines afin de vérifier l'éradication effective de la bactérie et l'absence d'extension des lésions.

La rémission complète (CR) était définie par la disparition complète de la tumeur initiale confirmée histologiquement selon la classification de Wotherspoon et l'absence d'apparition d'un nouveau site tumoral.

La rémission partielle (PR) était définie comme une réduction du volume tumoral de plus de 50% du volume initial. Les patients qui ont eu une normalisation des lésions endoscopiques mais avec persistance des lésions histologiques ont été classés : maladie résiduelle minime.

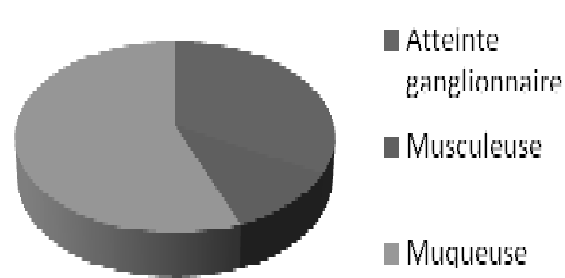
Les non répondeurs ont été aussi définis par une stabilité ou une progression tumorale. Les patients ont été surveillés cliniquement et endoscopiquement tous les 3 à 6 mois pendant la première année suivant la rémission puis tous les 1 à 3 ans.

RÉSULTATS

Les patients non répondeurs au traitement éradicateur de Hp représentaient 50% des sujets présentant un lymphome MALT gastrique localisé traité par antibiothérapie soit 6 patients. Il s'agissait de 5 hommes et 1 femme. Le bilan endoscopique initial, pour les formes résistantes, a objectivé, dans la grande majorité des cas, des ulcères plus ou moins creusants, uniques ou multiples. Les lésions étaient situées au niveau de l'antrum chez trois patients et au niveau du fundus chez trois patients. La localisation des lésions était antrale chez tous les sujets répondeurs.

Le degré d'invasion en profondeur de la tumeur a été évalué par une écho endoscopie haute. Chez les sujets non répondeurs, la tumeur était limitée à la muqueuse chez 4 patients et atteignait respectivement la musculature et la séreuse chez deux autres patients. Deux patients présentaient une atteinte ganglionnaire péri gastrique (figure 1).

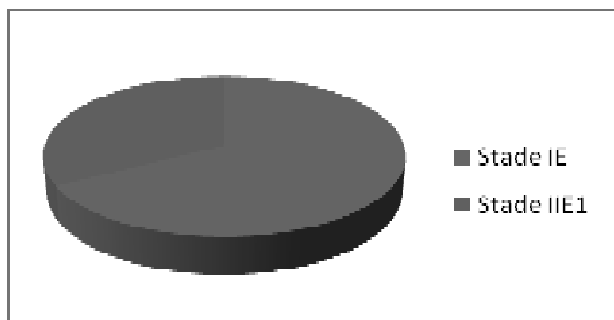
Figure 1 : Degré d'invasion en profondeur écho endoscopique des formes résistantes au traitement anti HP.



L'épaisseur tumorale moyenne chez les six patients non répondeurs était de 3 mm. Pour les patients répondeurs, la tumeur était limitée à la muqueuse dans deux cas, alors que l'écho endoscopie était sans anomalie chez quatre autres

patients. Dans aucun cas il n'a y eu atteinte de la sous muqueuse, ni atteinte ganglionnaire. Selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Muschoff, les six patients non répondeurs étaient répartis comme suit : stade IE 66,6% des cas soit quatre patients et stade IIE1 33,3% des cas soit 2 patients (figure 2).

Figure 2 : Stade anatomoclinique, selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Muschoff, des formes résistantes au traitement.



Nous avons comparé le profil histologique des biopsies initiales des sujets répondeurs à celui des non répondeurs. Les détails

des lésions histopathologiques sont rapportés dans les tableaux 1 et 2.

Les aspects histologiques des lymphomes MALT étaient comparables chez les sujets répondeurs et non répondeurs au traitement. Néanmoins, une différenciation plasmocytaire plus prononcée était notée chez les sujets répondeurs au traitement par rapport aux sujets non répondeurs. Les lymphomes MALT étaient de localisation antrale chez tous les sujets répondeurs. Chez les sujets non répondeurs, il s'agissait d'une localisation antrale dans 3 cas et fundique dans les trois autres cas. Une gastrite folliculaire active était associée au lymphome MALT gastrique dans toutes les biopsies initiales. La métaplasie intestinale a été retrouvée chez deux patients non répondeurs. De même, une atrophie gastrique a été mise en évidence chez trois patients non répondeurs.

Le score de Wotherspoon a été établi chez les 12 patients après traitement anti HP. Quatre patients non répondeurs présentaient un grade de 5 de Wotherspoon (figure 3) et deux patients un grade 4 de Wotherspoon (figure 4). Le diagnostic de lymphome MALT gastrique a été confirmé par une étude immunohistochimique chez ces deux derniers patients utilisant les anticorps anti CD20, confirmant la mono clonalité et donc la nature tumorale de l'infiltrat lymphoïde. Pour les patients

Tableau 1 : Détails des lésions histopathologiques au cours des biopsies initiales du lymphome MALT gastrique des sujets répondeurs au traitement anti HP.

Observation	Obs 1	Obs 2	Obs 3	Obs 4	Obs 5	Obs 6
Lésions						
Localisation	Antrale	Antrale	Antrale	Antrale	Antrale	Antrale
Abondance de l'infiltrat	+++	+++	+	++	+	+++
Cellules centrocytes-like	++	+++	+++	+	++	+++
Plasmocyte	++	++	++	++	++	+
Grandes cellules	-	-	-	-	-	-
Lésions lymphoépithéliales	+	+	++	+	+	+
HP	++	+	+	++	++	+
Gastrite	Folliculaire	Folliculaire	Folliculaire	Folliculaire	Folliculaire	Folliculaire
Atrophie	-	-	-	-	-	-
Métaplasie intestinale	-	-	-	-	-	-

Tableau 2 : Détails des lésions histopathologiques au cours des biopsies initiales du lymphome MALT gastrique des sujets non répondeurs au traitement anti HP.

Observation	Obs 1	Obs 2	Obs 3	Obs 4	Obs 5	Obs 6
Lésions						
Localisation	Antrale	Fundique	Antrale	Fundique	Fundique	Antrale
Abondance de l'infiltrat	++	++	+++	+	+++	++
Cellules centrocytes-like	++	+++	+++	++	+	+
Plasmocyte	+	+	+	+	+	+
Grandes cellules	-	-	-	-	-	-
Lésions lymphoépithéliales	++	+	+	+	+	+
HP	++	+	++	++	+	++
Gastrite	Folliculaire	Folliculaire	Folliculaire	Folliculaire	Folliculaire	Folliculaire
Atrophie	+	+	-	+	-	-
Métaplasie intestinale	-	+	+	-	-	-

répondeurs, 4/6 d'entre eux étaient de grade 1, et 2 patients étaient de grade 0 de Wotherspoon

Figure 3 : HE x100 : Lymphome MALT persistant Wotherspoon 5

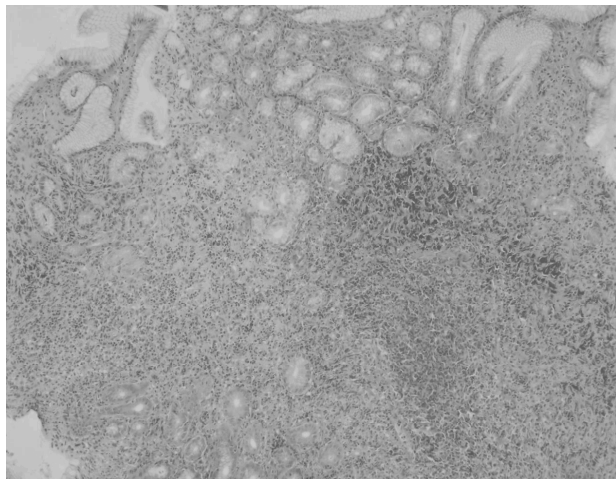
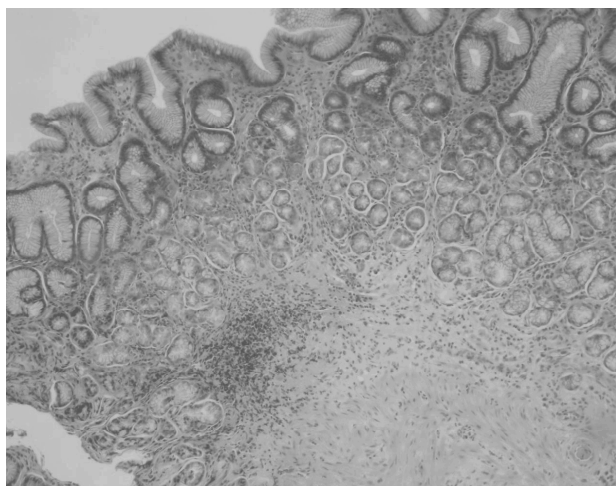


Figure 4 : HEx100: Lymphome MALT persistant : Wotherspoon 4



Une gastrite chronique inactive a été retrouvée chez tous les sujets répondeurs, alors qu'une gastrite chronique folliculaire active a été retrouvée chez les six patients non répondeurs. L'éradication d'HP n'a été obtenue que chez 66,6% des non répondeurs alors qu'elle était de 100% chez les répondeurs.

Une culture de l'Hp avec antibiogramme ont été réalisés chez deux patients non répondeurs chez qui l'Hp a persisté après trithérapie. L'antibiogramme a montré une résistance des souches de l'Hp à la Clarithromycine.

Deux patients non répondeurs ont reçu un traitement antibiotique de deuxième ligne après culture et antibiogramme de HP mais sans rémission complète. Une chimiothérapie agressive était alors préconisée chez ces deux patients. Les

quatre autres patients non répondeurs ont été traités d'emblée par chimiothérapie. Une guérison a été obtenue dans 100% des cas.

DISCUSSION

Depuis les années 90, plusieurs travaux épidémiologiques ont démontré que l'éradication de HP suffisait à faire régresser le lymphome du MALT gastrique localisé [2, 7, 8, 9, 10]. Actuellement, une rémission histologique complète s'observe après éradication de HP dans 80% des cas de lymphome MALT gastrique localisés (stade IE et IIE1 d'Ann Arbor). Il existe cependant, un risque de rechute estimé à 5% en moyenne selon les cas rapportés dans la littérature [2]. Fischbach et al ont rapporté récemment dans le cadre d'une étude d'une large cohorte des malades (n : 95) porteurs de lymphome MALT gastrique localisé, que le traitement anti-HP était couronné de succès dans 98% des cas. Une rémission complète à long terme était observée dans 62% des cas. Une rémission partielle était rapportée dans 12% des cas. Une maladie résiduelle était trouvée dans 18% des cas. Une stabilité ou progression des lésions dans 6% des cas [10]. Dans notre série, une rémission complète a été observée chez 50% des cas et 50% des cas étaient des non répondeurs au traitement anti-Hp. L'âge et le sexe n'ont pas été incriminés en tant que facteurs prédictifs de récurrence.

Le groupe de GELA a conclu lors d'une étude portant sur 26 patients que l'un des facteurs prédictifs d'échec du traitement éradicateur de Hp est la présence de gros plis ulcérés à l'endoscopie digestive haute [12]. Cette étude était réalisée sur 20 patients présentant un lymphome MALT gastrique localisé. Cinq patients étaient résistants au traitement anti Hp. Quatre vingt pour cent de ces derniers avaient à l'endoscopie un aspect de gros plis ulcérés. Dans notre série, 100% des patients non répondeurs au traitement anti Hp présentaient à l'endoscopie des gros plis ulcérés. Ceci est en accord avec les résultats de la littérature. Il semble donc exister une relation entre l'aspect endoscopique et la réponse au traitement éradicateur de HP.

L'antre est le siège électif des lésions. L'échec de la trithérapie a été surtout observé avec des lymphomes MALT gastriques de siège fundique [13, 14].

Lors d'une étude effectuée par Kim et al, 80% de non réponse a été notée chez les patients présentant un lymphome MALT gastrique de topographie fundique alors que 74% de réponse a été retrouvée avec des lésions de siège antral [15]. Dans notre travail, le lymphome MALT gastrique était de localisation antrale chez 100% des sujets répondeurs au traitement anti HP contre 50% de localisation fundique chez les sujets non répondeurs. Une étude faite par Levy a montré que la présence d'une infiltration tumorale en profondeur et d'adénopathies locorégionales étaient des facteurs prédictifs de résistance au traitement anti Hp [16, 17]. Le traitement éradicateur de Hp devrait être proposé systématiquement en cas de lymphome MALT gastrique localisé (IE) sous réserve d'une surveillance échoendoscopique haute. Dans notre série, pour les six patients répondeurs, l'écho endoscopie était normale chez 5 patients.

Une lésion limitée à la muqueuse était notée chez le sixième. Aucun de ces patients ne présentait d'adénopathies péri gastriques. Par ailleurs, 33,3% des patients non répondeurs avaient à l'écho endoscopie des adénopathies péri gastriques contigües. Sur le plan histologique, il ne semble pas exister de critères permettant de prédire le risque de résistance au traitement anti HP. Peu de données sont disponibles concernant l'intérêt pronostique des marqueurs immunohistochimiques des lymphomes MALT gastriques des sujets non répondeurs au traitement éradicateur de HP. La protéine Bcl 10 exprimée par les cellules de type centrocyte like du lymphome MALT gastrique est soupçonnée d'avoir un lien avec la résistance du lymphome MALT gastrique au traitement anti HP [18, 19, 20]. Selon certains auteurs, la surexpression du Bcl 10 par les cellules lymphoïdes, est un évènement précoce, témoin d'une évolution vers un lymphome diffus à grande cellules. A l'état normal la protéine Bcl 10 est faiblement exprimée dans le cytoplasme des cellules B de centre germinatif. Son rôle est encore mal connu. Elle serait impliquée dans la stimulation de la croissance lymphocytaire [21-23].

La dérégulation de Bcl 10, en cas de translocation t (11 ; 14) (p22 ; p32), induirait une croissance tumorale autonome, indépendante de la stimulation antigénique de l'HP. Une étude récente, menée par une équipe de Taiwan (Kuo et al), suggère que l'expression nucléaire de Bcl10 est un marqueur spécifique de l'indépendance vis-à-vis de H pour le lymphome MALT gastrique. Kuo et al ont démontré que parmi les cas des lymphomes indépendants de l'HP, l'expression nucléaire de Bcl10 était notée dans 87,5% des cas. Cette expression était absente dans tout les cas ayant répondu au traitement anti Hp [24].

L'anomalie cytogénique la plus significative et la plus anciennement connue est la trisomie 3 retrouvée dans environ 60% des cas ; mais elle n'est pas spécifique des lymphomes MALT et est retrouvée dans d'autres lymphomes [25]. Une anomalie du gène P53 est également retrouvée dans le lymphome MALT gastrique et ce, sous forme d'une délétion allélique dans 6,8% des cas et d'une mutation dans 33,3% des cas [26].

Trois translocations sont impliquées dans le développement du lymphome MALT gastrique : t(1,14) ; t(11,18) ; t(14,18). La translocation t(11,18), que portent les deux gènes vraisemblablement impliqués dans la régulation de l'apoptose, serait un bon marqueur d'une autonomisation du lymphome MALT gastrique.

CONCLUSION

Nous rejoignons les recommandations européennes et américaines concernant le traitement éradicateur de Hp : ce traitement doit être proposé en première intention en cas de lymphome MALT gastrique localisé sous réserve d'une surveillance écho endoscopique. La réalisation d'autres études prospectives et comparatives seraient nécessaires pour analyser la réponse du lymphome MALT gastrique en se basant en particulier sur l'étude moléculaire et immunohistochimique. De telles études ne peuvent être envisagées que dans un cadre multicentrique compte tenu de la faible incidence de cette pathologie. Le problème posé actuellement est celui du traitement des patients non répondeurs au traitement anti Hp et de l'évolution à long terme de ces malades qui semblent exposés au risque de cancers gastriques métachrones.

Références

1. Harris NL, Isaacson PG. What are the criteria for distinguishing MALT from non-MALT lymphoma at extranodal sites? *Am J Clin Pathol* 1999; 111: S126-132
2. Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, et al. Helicobacter pylori and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002; 50(Suppl. 3):19-24.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting—Airlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J* 2000; 1: 5366.
4. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89: 1350-5.
5. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53: 34-7.
6. Wündisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-24.
7. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342: 575-77.
8. Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti- Helicobacter pylori treatment. *Gut* 2001; 48: 297-303
9. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1995;345:1591-4.
10. Fischbach W, Goebeler-Kolve M, Starostik P, Greiner A, Müller Hermelink HK. Minimal residual lowgrade gastric MALT-type lymphoma after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 2002;360:547-8.
11. Perez L, Kato M, Nakagawa S, et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary Helicobacter Pylori resistance. *Helicobacter* 2002; 7:306-9.
12. Varas MJ, Fabra R, Abad R, et al. Endoscopic staging of low-grade gastric MALT lymphoma. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:

- 189-95.
13. Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C, et al. Conservative treatment of primary gastric low grade B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. Predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 292-7.
14. Raderer M, Streubel B, Wöhrer S, Häfner M, Chott A. Successful antibiotic treatment of *Helicobacter Pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut* 2006; 55: 616-8.
15. Kim JS, Chung SJ, Choi YS, et al. *Helicobacter Pylori* eradication for low grade gastric mucosa associated tissue lymphoma is more successful in inducing remission in distal compared to proximal disease. *Br J Cancer* 2007; 96: 1324-8.
16. Morgner A, Schmelz R, Thiede C, Stolte M, Miehke S. Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3554-66.
17. Feng L, Zhang G, Hu Z, et al. Diagnosis and treatment of patients with primary gastrointestinal lymphoma. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009;34 :582-8.
18. Suvas S, Singh V, Sahdev S, Vohra H, Agrewala JN. Distinct role of CD80 and CD86 in the regulation of the activation of B cell and B cell lymphoma. *J Biol chem.* 2002; 277: 7766-75.
19. Kuo SH, Chen LT, Chen CL, et al. Expression of CD86 and increased infiltration of NK cells are associated with *Helicobacter pylori*-dependent state of early stage high-grade gastric MALT lymphoma. *World J Gastroenterol* 2005;11:4357-62.
20. Chen YW, Hu XT, Liang AC, et al. High BCL6 expression predicts better prognosis, independent of BCL6 translocation status, translocation partner, or BCL6-deregulating mutations, in gastric lymphoma. *Blood* 2006; 108: 2373-62.
21. Lobry C, Weil R. New Bcl10 regulation mechanisms: a step in the comprehension of what has occurred in MALT lymphomas? *Med Sci* 2007; 23 : 353-5.
22. Ye H, Gong L, Liu H, et al. Strong Bcl10 nuclear expression identifies gastric MALT lymphomas that do not respond to *H Pylori* eradication. *Gut* 2006; 55: 137-8.
23. Ye H, Gong L, Liu H, et al. MALT lymphoma with t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT1 is characterized by strong cytoplasmic MALT1 and BCL10 expression. *J Pathol* 2005; 205: 293-301.
24. Kuo SH, Chen LT, Yeh KH, et al. Nuclear expression of BCL10 or nuclear factor kappa B predicts *Helicobacter pylori*-independent status of early-stage, high-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3491-7.
25. Sugimoto M, Kajimura M, Shirai N, et al. Outcome of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Intern Med.* 2006; 45:405-9.
26. Leroy K, Bergman C. Cytogenetic alterations in gastric MALT lymphomas: pathogenic significance and clinical correlations *Hématologie* 2003 ; 9 : 151-60.