

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), 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 :

03/08/2008

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 (auteurs et relecteurs) : Voir le chapitre Lymphomes dans la liste complète des auteurs du Thésaurus National de Cancérologie Digestive.

10.1. Introduction

Les lymphomes primitifs du tube digestif sont des lymphomes non-hodgkiniens (LNH), issus par définition du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) 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 [1-5,51]. Bien que les localisations gastro-intestinales soient les plus fréquentes des formes extra-ganglionnaires de LNH, ces tumeurs restent rares expliquant, avec la diversité des formes anatomocliniques, l'impossibilité de mettre au point des essais thérapeutiques randomisés. Leur prise en charge notamment les stratégies thérapeutiques sont spécifiques de leur localisation digestive mais l'indication des chimiothérapies s'inspire pour les formes chimiosensibles des résultats obtenus dans certaines formes de LNH ganglionnaires histologiquement similaires et beaucoup plus fréquents.

10.2. Critères diagnostiques - Classifications anatomopathologiques

10.2.1. Diagnostic

Le diagnostic de lymphome est fait :

- sur des biopsies endoscopiques [1,3 6,7], 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 peut être recommandée de principe dans le cadre d'études protocolaires.

Pour les formes gastriques la recherche de Helicobacter pylori est systématique :

- en histologie
- la culture avec étude de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques, souhaitable chaque fois qu'elle est possible est particulièrement recommandée après échec d'un traitement de première ligne ; elle peut être réalisée par un laboratoire de référence après envoi sur milieu de transport portagerm en flacon isotherme à 4°C

- la sérologie systématique surtout en l'absence de Helicobacter pylori sur l'histologie [7-9]
- Le test respiratoire à l'urée C13 peut être utile pour affirmer la disparition effective de la bactérie.

Le statut Helicobacter pylori positif est défini comme une histologie positive ou une sérologie positive [10].

10.2.2. Classifications anatomo-pathologiques

Différents types de lymphomes gastro-intestinaux répertoriés par P. G. ISAACSON et équivalence avec la classification OMS (2001) : ANNEXE I.

Les différents types de lymphomes primitifs du tube digestif ont été répertoriés par Isaacson [11] mais la toute dernière classification de l'OMS 2001 établie pour l'ensemble des LNH fait actuellement référence et le diagnostic doit être donné selon celle-ci. Elle tient compte de l'origine cellulaire de la prolifération déterminée sur des critères morphologiques, immuno-histochimiques et de biologie moléculaire [12].

Compte tenu des implications pronostiques et thérapeutiques le sous type histologique du lymphome doit être établi avec précision. Un avis auprès d'anatomopathologistes expérimentés pour ce type d'affection est souvent utile pour confirmer le diagnostic (relecture des lames et parfois techniques complémentaires).

Il s'agit de lymphome B le plus souvent (90 % des cas) plus rarement T. Il semble que la plupart des lymphomes primitifs digestifs sont issus du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue). Classiquement on distingue les lymphomes de faible malignité à petites cellules d'évolution indolente ou de haute malignité à grandes cellules d'évolution spontanément agressive [13]. Dans les pays occidentaux, les lymphomes de l'estomac sont les plus fréquents.

10.3. Explorations préthérapeutiques - stade clinique

Ce bilan est généralement le même quel que soit le type histologique et le siège du lymphome [3,7,14].

10.3.1. Bilan d'extension (*accord d'experts*)

10.3.1.1. Examen clinique

- indice de performance selon échelle OMS
- Signes généraux
- Examen : aires ganglionnaires superficielles, foie, rate, ORL.

10.3.1.2. Examens biologiques

Références

- Hémogramme
- biologie hépatique
- électrophorèse et immuno-fixation des protides sanguins
- taux sérique des LDH et de bêta-2-microglobuline
- uricémie
- sérologie HIV.

Alternatives : Intérêt discutable ou selon le type de lymphome :

- Sérologie Helicobacter pylori (lymphomes gastriques et surtout si histologie négative pour la bactérie)
- sérologie hépatites B et C
- uricémie
- anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase (lymphomes T)
- Recherche dans le sang d'une sous-population lymphoïde B monotypique.

10.3.1.3. Bilan endoscopique et radiologique digestif

Références

- Endoscopie digestive : oeso-gastro-duodénoscopie et iléo-coloscopie avec biopsies systématiques même en l'absence de lésion macroscopique
- Transit du grêle : peu performant de plus en plus remplacé par le scanner abdominal dans le cadre du bilan
- Echo-endoscopie digestive pour les localisations gastriques : intérêt pronostic au moment du diagnostic et parfois pour le suivi thérapeutique si traitement médical [8,15,16,17].

Alternatives : intérêt discutable ou selon le type de lymphome

- Vidéocapsule en cours d'évaluation [29]
- Entéroscopie si biopsies intestinales nécessaires au diagnostic
- Echo-endoscopie digestive pour les rares localisations œsophagiennes, ou rectales.

10.3.1.4. Autres explorations

Références

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien

- Scanner et/ ou endoscopie du cavum et biopsies en cas de doute
- Biopsie ostéo-médullaire.

Alternatives : intérêt discutable ou selon le type de lymphome

- Ponction biopsie hépatique exceptionnellement envisagée (d'autant que la sensibilité diagnostique est mauvaise); en cas de point d'appel et/ou si résultat susceptible de modifier l'attitude thérapeutique
- Etude du LCR (avec cyto centrifugation) pour les lymphomes de haute malignité disséminés ou à forte masse tumorale ou LDH élevées et ceux de type Burkitt
- ECG et étude de la fonction myocardique : fraction d'éjection systolique ou échographie cardiaque si chimiothérapie avec anthracyclines envisagée
- TEP-FDG peut être utilisé pour affirmer une rémission complète après chimiothérapie d'un lymphome à grandes cellules mais son intérêt n'a pas été démontré dans les lymphomes à petites cellules notamment du MALT.

10.3.2. Stades cliniques

Stades cliniques des lymphomes non-hodgkiniens. Classification d'Ann Arbor modifiée par Musshoff pour le tube digestif et Paris staging system : ANNEXE II.

Donné selon la "classification" d'Ann Arbor modifiée par Musshoff, il rend compte des résultats du bilan d'extension [18]. Les lymphomes primitifs digestifs sont généralement localisés (70 %) on identifie le stade IE (atteinte pariétale digestive) ou de stade IIE1 (atteinte ganglionnaire paratumorale) ou IIE2 (atteinte ganglionnaire à distance de plus mauvais pronostic). D'autres classifications plus spécifiques des localisations digestives sont utilisées en particulier celle du groupe EGILS (European gastro-intestinal lymphoma study group) inspirée de la classification TNM (Paris staging system) [19]. Elle est fort utile notamment pour les localisations gastriques explorées par échoendoscopie pour codifier l'atteinte pariétale.

Outre le stade clinique d'autres paramètres pronostiques ont été identifiés dans l'Index pronostic 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, l'index OMS, le taux de LDH, le nombre d'atteintes extra ganglionnaires. Cet index peut être adapté pour les lymphomes digestifs à grandes cellules tout en sachant que la grande majorité des LNH gastriques à grandes cellules sera classée comme des lymphomes de bon pronostic dans la mesure où ils sont le plus souvent localisés, avec un index OMS bon et un taux de LDH normal [3].

10.4. Traitements

10.4.1. Lymphomes B gastriques

10.4.1.1. Lymphomes de la zone marginale du MALT dits de faible malignité

10.4.1.1.1. Références

Eradication de *Helicobacter pylori* : en principe, réservée aux lymphomes de statut *Helicobacter pylori* positif (histologie et/ou sérologie positive)

Elle est pour l'instant conseillée dans toutes les formes même si le statut *Helicobacter pylori* a été jugé négatif.

Les différentes séries publiées rapportent des taux de rémission variable 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 initialement à l'échoendoscopie) et statut *Helicobacter pylori* positif : [8,20-26].

Le recul actuel des premiers patients mis en rémission est de 15 ans [27-30], les rechutes observées sont extrêmement rares mais généralement précoces (2ans).

Conduite à tenir et résultats de l'éradication de *Helicobacter pylori* [8] :

- L'échoendoscopie initiale a une valeur pronostique et prédictive de la réponse du lymphome à l'éradication de la bactérie [8,16,17,31,32] et est très importante pour le suivi
- Trithérapie de 7 ou 14 jours pour éradiquer la bactérie (par 24h en deux prises : IPP X2, amoxicilline 1gX2, clarithromycine 500mgX2). En cas d'échec voir antibiogramme recommandé testant la ciprofloxacine généralement efficace ou remplacer clarithromycine par métronidazole
- Contrôle à 1 mois après la fin du traitement vérifiant l'éradication effective de *Helicobacter pylori* et l'absence de progression endoscopique du lymphome
- Contrôle endoscopique tous les 4 mois pendant 1 an puis une fois tous les 6 mois la deuxième année puis tous les ans.

La réponse tumorale est appréciée endoscopiquement et histologiquement: cicatrisation des lésions macroscopiques et régression histologique de l'infiltration lymphocytaire qui est appréciée au mieux selon la classification du GELA (ref Copie Bergman a ajouter) La disparition de toute cellule lymphomateuse (Complete response : CR) ou la persistance uniquement de quelques agrégats de lymphocytes dans le chorion (probable minimal residual disease : pMRD) sont considérées comme signant une rémission clinique complète. La persistance d'une infiltration du chorion par des lymphocytes sans lésion lymphoépithéliale (responding residual disease : rRD) est considérée comme signant une réponse partielle. L'absence de changement par rapport aux prélèvements initiaux (no change : NC) est considéré comme un échec du traitement. La réponse tumorale peut être lente pouvant nécessiter 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*).

A 18 mois ou 2 ans voire plus persiste parfois une maladie dite résiduelle lymphomateuse définie histologiquement par quelques îlot lymphoïdes pathologiques, dont on ne connaît pas exactement le devenir [30]. Dans ces cas se pose le problème d'une poursuite de la surveillance ou de l'indication d'un traitement oncologique. La nouvelle classification anatomopathologique du GELA devrait permettre à l'avenir de mieux codifier pour le clinicien la rémission ou non du lymphome [52].

10.4.1.1.2. Alternatives

Les alternatives thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie) peuvent être proposées pour les échecs de l'éradication de *Helicobacter pylori* (grosse masse tumorale, non régression des lésions endoscopiques, infiltrat lymphomateux résiduel après 24 mois de suivi) ou les formes au statut *Helicobacter* négatif qui a priori ne régressent pas après antibiothérapie. Plus récemment il a été démontré que la présence d'une translocation t(11;18) dans les cellules tumorales s'accompagnait d'une résistance du lymphome à l'éradication de *Helicobacter pylori* [54].

10.4.1.1.2.1. Chirurgie

Les résultats de la chirurgie radicale montrent selon les séries 88 à 100% de survie en rémission complète à 5 ans (avec un recul de 40 à 96 mois) [33]. Ces séries concernaient des lymphomes souvent évolués et diagnostiqués avant la mise en évidence du rôle de *Helicobacter pylori*. La chirurgie était donc en terme d'efficacité sur la maladie, le traitement de référence des lymphomes gastriques localisés (*niveau de la recommandation : grade B*). Cependant la nécessité d'une gastrectomie totale (lymphomes multifocaux et explorations endoscopiques et échocardiographiques pas assez sensibles pour juger de son extension [15]) pour des lymphomes souvent résiduels après antibiotiques et d'évolution indolente a fait envisager des alternatives thérapeutiques plus raisonnables (radiothérapie ou chimiothérapie).

10.4.1.1.2.2. Radiothérapie

ANNEXE III : Technique de radiothérapie des lymphomes gastriques

Les LNH de faible malignité à petites cellules sont sensibles à de faibles doses de radiothérapie [34,35]. Pour les lymphomes gastriques généralement localisés, les résultats de la radiothérapie exclusive en cas d'échec du traitement antibiotique sont en cours d'évaluation sur des suivis à long terme. Les premiers résultats publiés concernent des effectifs limités avec un recul moyen de 5 ans. Ils permettent de la proposer comme une option thérapeutique alternative à la chirurgie (essais ouverts en cours) [36-38]. Les doses habituellement recommandées en radiothérapie

conformationnelle sont 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 péri-gastriques.

10.4.1.1.2.3. Chimiothérapie

ANNEXE IV : Protocoles de chimiothérapie des lymphomes digestifs

Ces résultats à long terme sont décevants pour les lymphomes ganglionnaires de faible malignité à petites cellules, ils ont rarement été évalués à long terme dans les lymphomes gastriques. Les rares études avec monochimiothérapie orale (moins de 20 patients) rapportent des taux de réponses initiales allant de 34 à 75 % avec une survie sans récurrence et une survie globale à 5 ans de respectivement 50 et 75 % mais sur un recul encore trop court compte tenu de l'histoire naturelle de l'affection (survie à 10 ans) [39,40]. Ces résultats sont insuffisants pour la recommander systématiquement ; elle n'est parfois envisagée que pour les rares formes disséminées.

Cependant, des essais thérapeutiques, spécifiques des lymphomes extranodaux de la zone marginale du MALT disséminés ou après échec de traitement loco-régionaux, sont actuellement en cours pour évaluer l'intérêt et la tolérance du rituximab (immunothérapie anti-CD20) associé ou non aux alkylants per os [41,42,43] (faible niveau de preuve).

10.4.1.1.2.4. Essais cliniques et études

- Lymphomes gastriques de type MALT localisés après éradication de *Helicobacter pylori* : facteurs pronostiques et surveillance clinique avec études satellites de biologie moléculaire : protocole du GELD, (coordonnateur : Dr A. Ruskoné-Fourmestreaux, Hôpital St Antoine, 75012 PARIS. Tel : 01 49 28 31 72. E-mail : agnes.fourmestreaux@sat.aphp.fr - coordonnateur anatomie pathologique : Dr Bettina FABIANI service d'anatomo-pathologie du Pr JF. FLEJOU, Hôpital St Antoine, 750012 PARIS E-mail : bettina.fabiani@sat.aphp.fr

Surveillance et devenir au long cours des patients opérés avant 1991 : étude du GELD, FFCD, (coordonnateur : Dr A. Ruskoné-Fourmestreaux)

- Lymphomes gastriques de type MALT localisés après échec de l'antibiothérapie ou statut Hp négatif : évaluation de la radiothérapie conformationnelle faibles doses et suivi au long cours : essai ouvert débuté en 2001 en collaboration avec les équipes européennes et GELD, FFCD (coordonnateur : Dr A. Ruskoné-Fourmestreaux, Hôpital St Antoine, 75012 PARIS. Tel : 01 49 28 31 72. E-mail : agnes.fourmestreaux@sat.aphp.fr)
- Formes extranodales disséminées ou localisées ou après échec des antibiotiques ou de la radiothérapie : évaluation des alkylants associés ou non au rituximab : essai Européen et GELA, coordonnateur en France Dr C.Thieblemont, service hématologie Hôpital St Louis, 75010 PARIS. Tel : 01 42 49 98 37. E-mail : catherinethieblemont@sls.aphp.fr.

10.4.1.2. Lymphomes diffus à grandes cellules B dits agressifs (haute malignité)

10.4.1.2.1. Références – méthodes

La chimiothérapie est le traitement de référence pour ces formes chimiosensibles. La référence pour ces LNH est le CHOP (Doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone). Celle-ci est maintenant systématiquement associée au rituximab. En effet il a été démontré dans plusieurs études sur les lymphomes ganglionnaires que l'association du rituximab à la chimiothérapie conventionnelle (protocole « R-CHOP ») permettait d'obtenir des taux de réponse et une survie supérieure au CHOP seul [44]: ANNEXE IV.

L'éradication de *Helicobacter pylori* est systématiquement associée en vue de traiter l'éventuelle prolifération à petite cellules de type MALT.

10.4.1.2.2. Stratégies

- Pour les formes localisées de stade IE la chirurgie (R0) avait prouvé son efficacité et elle était de principe suivie par une chimiothérapie (4 cures de CHOP, avis d'experts) (90 à 100 % de guérison). La chimiothérapie seule (CHOP, 6 cures) peut tout aussi être efficace, y compris chez le sujet âgé avec une bonne tolérance (CHOP ou mini-CHOP) comme le démontre deux études récentes [4,5]. L'association avec le rituximab [43] est aussi de plus en plus utilisée considérant ses résultats dans les LNH ganglionnaires de tous stades (*niveau de la recommandation : grade B*) [44]. Toutefois aucune étude contrôlée n'a encore été menée pour affirmer sa supériorité sur le CHOP seul, dans les lymphomes gastriques localisés
- Pour les formes disséminées ou à forte masse tumorale avec des LDH élevées, la chimiothérapie R-CHOP est préconisée de principe
- Pour les formes localisées dites « bulky » avec extension ganglionnaire locorégionale l'efficacité de la chimiothérapie réduit l'intérêt de la résection chirurgicale première qui était controversée : inutile (car n'apportant aucun avantage de survie) pour certains [5,45] elle améliorerait le pronostic pour d'autre [1,3].

10.4.1.2.3. Alternatives

Chez le sujet jeune et plus particulièrement présentant un lymphome à masse tumorale importante et disséminée (stade IV), éventualité rare, il convient de discuter avec les hématologues en centre spécialisé une intensification de la chimiothérapie sous couvert d'une auto-greffe de cellules souches. C'est dans ces cas qu'il est aussi administré une chimiothérapie intrathécale préventive. La place de la radiothérapie reste très limitée, dans les cas exceptionnels de réponse partielle (masse tumorale résiduelle) après chimiothérapie première.

10.4.2. Lymphomes B intestinaux

10.4.2.1. Lymphomes de la zone marginale (lymphomes de type MALT, faible malignité)

A la différence des lymphomes du MALT de localisation gastrique la prise en charge thérapeutique des lymphomes de la zone marginale de type MALT localisés aux autres segments du tube digestif, de plus extrêmement rares, ne fait l'objet d'aucun consensus. L'abstention thérapeutique peut se justifier dans les formes apparemment localisées qui ont été opérées (à visée diagnostique). Dans les autres cas, il n'existe aucun argument qui étaye la supériorité d'une polychimiothérapie (de type CHOP par exemple) sur une monochimiothérapie orale par un agent alkylant (chlorambucil ou cyclophosphamide) associée ou non au rituximab. Aucun essai sur la radiothérapie des lymphomes intestinaux n'est envisagé.

10.4.2.2. Lymphomes diffus à grandes cellules B

Leur traitement est basé sur la chimiothérapie telle qu'elle est utilisée dans les lymphomes B à grandes cellules d'autres localisations, le schéma thérapeutique utilisé et la durée du traitement étant conditionnés par l'analyse des paramètres pronostiques initiaux. Dans ces formes intestinales la chirurgie est parfois nécessaire dans un but diagnostique ou pour traiter une complication inaugurale. Dans les cas d'une chirurgie première il est conseillé de prévoir une chimiothérapie adjuvante (4 cures de CHOP) (*avis d'experts*). L'ajout du rituximab au CHOP est maintenant systématique en cas de chimiothérapie première.

10.4.2.3. Lymphomes à cellules du manteau (polypose lymphomateuse)

Il s'agit du type histologique le plus fréquent mais non exclusif des lymphomes digestifs se présentant sous la forme d'une polypose lymphomateuse. Ces lymphomes sont le plus souvent disséminés avec une atteinte digestive multifocale étendue à plusieurs segments du tube digestif et les localisations extradiigestives ganglionnaires, médullaire voire sanguine sont fréquentes. Ils sont caractérisés par une chimiorésistance relative et une évolution péjorative après chimiothérapie à doses conventionnelles [46].

Actuellement, les sujets les plus jeunes (moins de 65 ans) relèvent d'une approche thérapeutique intensive au 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 permet de prolonger de façon significative la durée de rémission. Le rituximab est maintenant associé à la chimiothérapie dans le cadre des traitements intensifs [47].

Chez les sujets âgés, il n'existe pas d'attitude consensuelle et les traitements de type CHOP associés au rituximab restent les plus utilisés.

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 ne le pensait jusqu'à présent. Ils sont généralement de localisation intestinale. Il s'agit tantôt de formes apparemment localisées (duodénales par exemple) tantôt plus disséminées au niveau du tube digestif avec parfois une présentation endoscopique de polypose lymphomateuse.

A l'instar des formes ganglionnaires des lymphomes folliculaires, l'abstention thérapeutique initiale est justifiée dans les formes asymptomatiques de faible masse tumorale, quel que soit l'âge du patient. Lorsqu'un traitement devient nécessaire (formes symptomatiques et/ou critères de forte masse tumorale), le traitement de référence repose sur l'association d'une chimiothérapie de type CVP ou CHOP associée au rituximab [48]. L'intérêt de l'interféron qui est demeuré longtemps utilisé en France en association avec la chimiothérapie est plus difficile à préciser depuis l'avènement du rituximab.

Dans les formes les plus graves du sujet jeune, la réalisation précoce en première rémission d'une intensification avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (habituellement réalisée en seconde ou troisième intention) n'a jusqu'à présent pas montré sa supériorité sur une approche thérapeutique conventionnelle.

10.4.2.5. Lymphomes de Burkitt

Il s'agit de lymphomes observés principalement chez les enfants et les sujets jeunes, dont les présentations digestives notamment iléo-caecales ne sont pas rares. L'utilisation de chimiothérapies intensives incluant un traitement intrathécal prophylactique (pratiquées dans les services d'hématologie spécialisés) adaptées aux facteurs pronostiques initiaux permet d'obtenir un taux de guérison élevée. Elles comprennent une anthracycline, du cyclophosphamide, du méthotrexate à fortes doses et de la cytarabine. Si le diagnostic est établi en dehors d'une complication qui requiert un acte chirurgical immédiat, il n'y a aucune place pour la chirurgie dans le traitement.

10.4.3. Lymphomes T gastro-intestinaux

Les lymphomes digestifs T sont très rares et ont un pronostic péjoratif. La signification pronostique péjorative du phénotype T est maintenant établie et conduit à évaluer des approches thérapeutiques alternes. Il n'existe aucune recommandation spécifique actuelle pour les lymphomes T digestifs [49].

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

La M-Ca initialement décrite chez les patients vivant autour du bassin méditerranéen sa prévalence a très notablement diminuée. IL s'agit d'un lymphome atteignant le système IgA-exocrine des muqueuses. Ce lymphome évolue d'un stade plasmocytaire de faible degré de

malignité à un stade immunoblastique de haute malignité. Une étude récente a conduit à la mise en évidence du rôle pathogène de *Campylobacter jejuni* dans la prolifération tumorale [55]. Le lymphome se localise principalement au grêle et aux ganglions mésentériques, mais aussi à l'estomac, au recto colon, aux ganglions abdominaux plus distaux et périphériques, à l'anneau de Waldeyer, à la moelle osseuse et autres organes ou tissus périphériques [50].

De plus, la maladie évolue en 3 grades de malignité croissante. Et surtout, plusieurs grades histologiques peuvent être observés au même moment d'un site à l'autre, sur le même ou différents organes. Ainsi, un bilan d'extension parfait doit être réalisé. L'avenir dira si les moyens d'investigation actuels permettent d'éviter la laparotomie, élément de référence du bilan.

Les indications thérapeutiques tiennent compte de l'âge et de l'état général. Ce dernier peut être très altéré à tous les grades histologiques de la maladie, à la fois à cause de la malabsorption/entéropathie exsudative et de la lésion tumorale elle-même. Selon les cas, une diététique appropriée, une nutrition entérale ou surtout parentérale est nécessaire. Des carences spécifiques (fer, folates, calcium, magnésium, oligo-éléments, vitamines ...) seront corrigées. Les antibiotiques, en dehors de leur effet spécifique sur la prolifération tumorale, ont en règle un effet spectaculaire sur la diarrhée et la malabsorption (tétracycline, métronidazole).

Ces mesures non spécifiques sont indispensables au succès du traitement anti-tumoral.

Les traitements sont fonction du grade de malignité.

10.4.4.1. M-Ca de faible degré de malignité

Grade A = lymphome B de type MALT particulier par l'importance de la différenciation plasmocytaire sur le plan cytologique, localisée à l'intestin grêle ± ganglions mésentériques :

- Antibiothérapie exclusive initiale par les tétracyclines (2 g/j) : 40 % de rémissions complètes prolongées
- Durée du traitement initial 6 mois. En cas de réponse partielle à 6 mois, renouveler 6 mois
- En l'absence de toute réponse à 6 mois ou de non rémission complète à 1 an, passage à la chimiothérapie identique à celle du grade suivant.

10.4.4.2. M Ca de degré intermédiaire

Grade B ou élevé (grade C) localisée à l'intestin grêle et/ou aux ganglions mésentériques, et échecs de l'antibiothérapie au grade A.

- Polychimiothérapie incluant une anthracycline (CHOP) : 63 % de rémissions complètes aux grade B et C, peu de RC au grade A.

10.4.4.3. Echec du traitement précédent ou d'emblée en cas de grade C disséminé

Chimiothérapie intensive et auto-greffe mais le pronostic est sombre et la rechute rapide ; dans notre expérience la maladie n'a jamais été éradiquée même transitoirement (*avis d'expert*).

10.4.5. Etudes et observatoires pour les lymphomes intestinaux

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

- Observatoire du GELD pour les lymphomes B intestinaux avec traitement spécifique de chaque sous-type histologique Dr A. Ruskoné-Fourmestreaux, Hôpital St Antoine, 75012 PARIS. Tel :01 49 28 31 72 . E-mail : agnes.fourmestreaux@sat.aphp.fr (coordonnateur anatomo-pathologie : Pr JF. Flejou et Dr B. Fabiani, Hôpital Saint Antoine, 184 rue du Fg St Antoine 75571 Paris Cedex 12. bettina.fabiani@sat.aphp.fr)
- Essais cliniques rejoignant les protocoles hématologiques des formes ganglionnaires pour les lymphomes à cellules du manteau (polypose lymphomateuse)
- Observatoire des lymphomes T intestinaux du Groupe d'Etude et de Recherche sur la Maladie Cœliaque ou GERMC (coordonnateur Pr C. Cellier, Hôpital Européen Georges Pompidou. Christophe.cellier@egp.aphp.fr).

10.5. Surveillance

A l'exception de celle déjà envisagée pour les lymphomes du MALT après éradication de *Helicobacter pylori*.

10.5.1. Après chimiothérapie, chirurgie, 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. Une biopsie médullaire n'est nécessaire que si la moelle était aussi initialement envahie.

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

1. Haute malignité : surveillance clinique tous les 4 mois pendant les 3 premières années puis espacées progressivement ensuite, car risque de rechute maximal pendant les 3 premières années. Biologie avec LDH. La fréquence optimale des contrôles endoscopiques et scannographiques 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*).

2. Faible malignité risque de rechute permanent d'où surveillance régulière au long cours et examens complémentaires orientés sur signes cliniques. Pour les lymphomes de type MALT il est recommandé

de surveiller l'estomac laissé en place car des cas d'adénocarcinomes gastriques ont été signalés au cours du suivi des lymphomes guéris.

10.6. Traitement des récives

Les récives sont rares pour les lymphomes de la zone marginale du MALT de l'estomac, mais possible et très péjoratives dans les autres localisations et sous types histologiques. Les chimiothérapies de rattrapage reposent sur des protocoles associant platine, etoposide, aracytine à fortes doses ou ifosfamide et etoposide. Chez les sujets jeunes répondeurs, il est licite d'envisager une intensification avec réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues (« autogreffe »).

10.7. Annexe 1

Différent types de lymphomes gastro-intestinaux répertoriés par P. G. ISAACSON et équivalence avec la classification OMS (2001)

Phénotype B	
<ul style="list-style-type: none"> • lymphome B du MALT* de faible degré de malignité : - de type occidental (focalisé) - de type méditerranéen (extensif) : IPSID* (maladie des chaînes alpha essentiellement) 	--> De la zone marginale du MALT
<ul style="list-style-type: none"> • lymphome B du MALT* de haut degré de malignité, avec ou sans composant de faible degré de malignité incluant : - centroblastique - immunoblastique - grandes cellules anaplasiques 	--> Diffus à grandes cellules B
• lymphome centrocytique = polypose lymphomateuse digestive	--> De la zone du manteau
• lymphome de Burkitt ou de type Burkitt	--> De Burkitt
• autres types (équivalents aux lymphomes ganglionnaires)	--> Folliculaires
Phénotype T	
<ul style="list-style-type: none"> • lymphomes T associés (EATL*) à une entéropathie • lymphomes T non associés à une entéropathie 	--> T de type intestinal

* MALT = Mucosa Associated Lymphoid Tissue

* IPSID = Immuno Proliferative Small Intestinal Disease

* EATL = Enteropathy-Associated T Lymphoma

10.8. Annexe 2

Stades cliniques des lymphomes non-hodgkiniens. Classification d'Ann Arbor modifiée par Musshoff pour le tube digestif.

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 _{1E} = 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.

Une nouvelle classification mieux adaptée au tube digestif a été élaboré par le groupe européen EGILS (European Gastro -Intestinal lymphoma study group).ref A.Ruskoné-Fouemestaux, gut, 2003.

PARIS STAGING SYSTEM pour les lymphomes gastro-intestinaux

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 3

Radiothérapie des lymphomes gastriques : Technique (CH.HENNEQUIN, JM.COSSET)

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 impérativement 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 (5))
- 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 de faible degré de malignité de type MALT : 30 Gy
- Lymphomes de haute malignité (exceptionnellement indiqué): en réponse partielle après chimiothérapie : 40 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 4

CHIMIOThERAPIES

Chimiothérapies possible 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

Autres protocoles incluant Rituximab (Mabthera®) 375mg/m².

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

Chimiothérapie de référence pour les lymphomes diffus à grandes cellules dits de haute malignité :

CHOP

CYCLOPHOSPHAMIDE 750mg/m² IV J1

DOXORUBICINE 50mg/m² IV J1

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

PREDNISONNE 60mg/m² po J1 à J5

6 cycles répétés à intervalle de trois semaines

+/- RITUXIMAB (Mabthera®) 375mg/m² : débits de perfusion adaptés au n° de cure et à la surface corporelle. Administré en J1 avec le CHOP en J2.

Mini CHOP :

CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m² IV J1

DOXORUBICINE 25mg/m² IV J1

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

PREDNISONNE 60mg/m² po J1 à J5

6 cycles répétés à intervalle de trois semaines

Adaptation des doses :

Traitement repris à doses pleines si PN > 1,5 x 10⁹/l et plaquettes > 100 x 10⁹/l, sinon report de une à deux semaines.

Si neutropénie sévère (< 0,5 x 10⁹/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 bibliographiques

1. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119:1191-202.
2. Koch P, Grothaus-Pinke B, Hiddemann W, et al. Primary lymphoma of the stomach: three-year results of a prospective multicenter study. The German Multicenter Study Group on GI-NHL. *Ann Oncol* 1997; 8:85-8.
3. Ruskone-Fourmesttraux A, Aegerter P, Delmer A, Brousse N, Galian A, Rambaud JC. Primary digestive tract lymphoma: a prospective multicentric study of 91 patients. Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs. *Gastroenterology* 1993; 105:1662-71.
4. Raderer M, Valencak J, Osterreicher C, et al. Chemotherapy for the treatment of patients with primary high grade gastric B-cell lymphoma of modified Ann Arbor Stages IE and IIE. *Cancer* 2000; 88:1979-85.
5. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. 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* 2001; 19:3874-83.
6. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. Helicobacter pylori associated gastric B cell MALT lymphoma: predictive factors for regression. *Gut* 2001; 48:290-2.
7. Kolve ME, Fischbach W, Wilhelm M. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: requirements for diagnosis and staging. *Recent Results Cancer Res* 2000; 156:63-8.
8. Ruskone-Fourmesttraux 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. Eck M, Schmausser B, Greiner A, Muller-Hermelink HK. Helicobacter pylori in gastric mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma. *Recent Results Cancer Res* 2000; 156:9-18.
10. Lehours P, Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne A, Cantet F, Megraud F. Which test to use to

- detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:291-5.
11. Isaacson PG, Spencer J, Wright DH. Classifying primary gut lymphomas. *Lancet* 1988; 2:1148-9.
 12. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of tumours. In: Kleinhues P, Sobin LH, eds. Pathology and genetics of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press, 2001.
 13. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types. *Mod Pathol* 1999; 12:151-8.
 14. Zucca E, Roggero E, Pileri S. B-cell lymphoma of MALT type: a review with special emphasis on diagnostic and management problems of low-grade gastric tumours. *Br J Haematol* 1998; 100:3-14.
 15. Palazzo L, Roseau G, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. *Endoscopy* 1993; 25:502-8.
 16. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Greiner A. 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* 2002; 56:696-700.
 17. Levy M, Hammel P, Lamarque D, et al. 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* 1997; 46:328-33.
 18. Musshoff K. [Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl)]. *Strahlentherapie* 1977; 153:218-21.
 19. Ruskone-Fourmestreaux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, Dd Jong D. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut* 2003; 52:912-3.
 20. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995; 122:767-9.
 21. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995; 345:1591-4.
 22. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al. Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* 1996; 87:1255-60.
 23. 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.
 24. Pinotti G, Zucca E, Roggero E, et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997; 26:527-37.
 25. Nobre-Leitao C, Lage P, Cravo M, et al. Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:732-6.
 26. Steinbach G, Ford R, Guber G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131:88-95.
 27. Isaacson PG, Diss TC, Wotherspoon AC, Barbazza R, De Boni M, Doglioni C. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma treated by eradication of *H. pylori* with antibodies. *Gastroenterology* 1999; 117:750-1.
 28. Montalban C, Santon A, Boixeda D, et al. Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. *Haematologica* 2001; 86:609-17.
 29. Savio A, Zamboni G, Capelli P, et al. Relapse of low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication: true relapse or persistence? Long-term post-treatment follow-up of a multicenter trial in the north-east of Italy and evaluation of the diagnostic protocol's adequacy. *Recent Results Cancer Res* 2000; 156:116-24.
 30. 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.
31. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:454-60.
 32. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113:1087-90.
 33. Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne-Slove A, Delmer A. [Synopsis: gastrointestinal lymphomas]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26:233-41.
 34. Ganem G, Lambin P, Socie G, et al. Potential role for low dose limited-field radiation therapy (2 x 2 grays) in advanced low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol* 1994; 12:1-8.
 35. Park W, Chang SK, Yang WI, et al. Rationale for radiotherapy as a treatment modality in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:1480-6.
 36. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16:1916-21.
 37. Fung CY, Grossbard ML, Linggood RM, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach: long term outcome after local treatment. *Cancer* 1999; 85:9-17.
 38. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21:4157-64.
 39. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995;13:2524-9.
 40. Montalban C, Castrillo JM, Abraira V, et al. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol* 1995; 6:355-62.
 41. Dillman RO. Treatment of low-grade B-cell lymphoma with the monoclonal antibody rituximab. *Semin Oncol* 2003; 30:434-47.
 42. Raderer M, Jager G, Brugger S, et al. Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Oncology* 2003; 65:306-10.
 43. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:1979-83.
 44. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-42.
 45. Salles G, Herbrecht R, Tilly H, et al. Aggressive primary gastrointestinal lymphomas: review of 91 patients treated with the LNH-84 regimen. A study of the Groupe d'Etude des Lymphomes Agressifs. *Am J Med* 1991; 90:77-84.
 46. Ruskone-Fourmesttraux A, Delmer A, Lavergne A, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. *Groupe D'etude des Lymphomes Digestifs. Gastroenterology* 1997; 112:7-16.
 47. Brugger W, Hirsch J, Grunebach F, et al. Rituximab consolidation after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in follicular and mantle cell lymphoma: a prospective, multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15:1691-8.
 48. Seymour JF. New treatment approaches to indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2004; 31:27-32.
 49. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000; 356:203-8.
 50. Rambaud JC, Halphen M, Galian A, Tsapis A. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): relationships with alpha-chain disease and "Mediterranean" lymphomas. *Springer Semin Immunopathol* 1990; 12:239-50.
 51. Blazquez M, Haioun C, Chaumette MT, Gaulard P, Reyes F, Soule JC, Delchier JC. Low

- grade B cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach: clinical and endoscopic features, treatment, and outcome. *Gut* 1992;33:1621-5.
52. Copie-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut* 2003;52:1656.
 53. Flieger D, Keller R, May A, Ell C, Fischbach W. Capsule endoscopy in gastrointestinal lymphomas. *Endoscopy*. 2005 Dec;37(12):1174-80.
 54. Liu H, Ruskoné-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, et al.: Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357:39-40
 55. Lecuit M, Abachin E, Martin A et al . Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campilobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;350:239-48.