

EPU Paris VII



Journée de Gastroentérologie

Vendredi 6 janvier 2006

Palais des Congrès de Paris
Porte Maillot - Niveau 3

Organisateurs scientifiques

Professeurs Benoît COFFIN
et Marc LÉMANN

Renseignements et inscriptions

BCA

6, boulevard du Général Leclerc
92115 Clichy Cedex - France
contact@b-c-a.fr - www.b-c-a.fr
T : +33 (0)1 41 06 67 70
F : +33 (0)1 41 06 67 79

PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES GASTRIQUES EN 2006 : HP ET APRES ?

Mathieu ALLEZ

Service de Gastroentérologie
Hôpital Saint-Louis
1, Avenue Claude Vellefaux
75010 PARIS

mathieu.allez@sls.ap-hop-paris.fr

La plupart des lymphomes gastriques correspondent à des lymphomes B de la zone marginale, classiquement appelés lymphomes du MALT. Ils se développent à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), acquis au cours d'une infection chronique par *Helicobacter pylori* (Hp). Ces lymphomes sont le plus souvent de bas grade et d'évolution lente. Ils peuvent cependant disséminer au-delà de la muqueuse gastrique, envahir d'autres tissus lymphoïdes, et dans moins de 10% des cas se transformer en lymphome de haut grade. Il existe un consensus pour traiter ces lymphomes gastriques du MALT de bas grade par l'éradication d'Hp, induisant une rémission histologique dans environ 80% des cas. En cas de persistance du lymphome à distance de l'éradication, les options thérapeutiques sont multiples à type de traitement local (radiothérapie) ou systémique (chimiothérapie, anticorps anti-CD20 ou Rituximab).

UNE PROLIFERATION LYMPHOMATEUSE DEPENDANTE D'HP

Le rôle d'Hp dans la pathogenèse des lymphomes gastriques du MALT est bien démontré. Hp est à l'origine de l'apparition du MALT au niveau de l'estomac, qui en est dépourvu à l'état normal. Hp est également impliqué dans la prolifération lymphocytaire B, pouvant conduire à une expansion clonale. Ces clones B issus de lymphomes de bas grade prolifèrent *in vitro* en présence d'Hp. Par contre, les clones issus des lymphomes de haut grade ne dépendent plus d'Hp pour proliférer.

L'ETAPE THERAPEUTIQUE INCONTOURNABLE : L'ERADICATION D'HP

L'éradication d'Hp permet la régression histologique des lymphomes de bas grade du MALT dans 50 à 80% des cas. Il est recommandé un traitement d'éradication de 14 jours, avec un contrôle de l'éradication. L'éradication d'Hp doit être également tentée dans les rares cas où une infection à Hp n'est pas mise en évidence, car elle peut être efficace. La rémission complète est appréciée par endoscopie et échoendoscopie, et évaluée par l'histologie. Elle est définie par la disparition de toute cellule morphologiquement lymphomateuse. La médiane de réponse histologique complète est de 6 mois, avec des extrêmes de 3 à 18 mois. Une fois obtenue, cette réponse est durable dans environ 80% des cas. La persistance d'un clone lymphomateux est fréquemment détectée par PCR (réarrangement du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines) au sein d'une muqueuse histologiquement normale, ce qui justifie une surveillance rapprochée.

FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A L'ERADICATION D'HP

A un certain stade évolutif, la prolifération clonale peut devenir indépendante d'Hp. Ceci se traduit par une expansion du lymphome à distance de la muqueuse.

L'aspect échoendoscopique, et plus particulièrement la profondeur des lésions ont une forte valeur prédictive. En effet, une infiltration en profondeur de la muqueuse est associée à une moins bonne réponse, suggérant que la prolifération clonale est devenue indépendante d'Hp. Ainsi, la réponse à l'éradication est supérieure à 80% en cas d'infiltration superficielle (muqueuse, sous-muqueuse) alors qu'elle est inférieure à 30% en cas d'infiltration plus profonde avec un envahissement ganglionnaire.

La survenue d'anomalies génétiques au sein de la prolifération clonale peut également conduire à une prolifération indépendante d'Hp. Ainsi, la translocation t(11 ;18) a une forte valeur prédictive sur la réponse tumorale à l'éradication d'Hp. En effet, la présence de cette translocation est associée à une absence de réponse tumorale dans près de 100% des cas. A l'inverse, l'absence de translocation est associée à une réponse dans 75% des cas.

QUELLES POSSIBILITES EN CAS D'ECHEC DE L'ERADICATION ?

Il existe plusieurs options thérapeutiques en cas d'échec à l'éradication. Un traitement local peut être envisagé dans les formes localisées sans dissémination à distance. Une exérèse chirurgicale a été longtemps proposée, avec de bons résultats. Cette option de traitement local est aujourd'hui remplacée par la radiothérapie dont les résultats sont très prometteurs. Elle est évaluée dans un essai ouvert du GELD/FFCD. Les doses recommandées sont de 30 grays en fractionnement classique sur le volume gastrique et les aires ganglionnaires péri-gastriques. Une autre option est celle d'une chimiothérapie. Une chimiothérapie par alkylants per os (Cyclophosphamide ou Chlorambucil) peut être proposée, avec de bons résultats sur la survie à 5 ou 10 ans. La présence de la translocation t(11 ;18) au sein d'un lymphome gastrique du MALT de bas grade est également prédictive de résistance aux agents alkylants per os, avec moins de 10% de rémission durable sur un suivi à long terme. Une autre alternative est l'utilisation d'une polychimiothérapie par voie systémique, associant le plus souvent Cyclophosphamide, Vincristine et Prednisone (COP). L'utilisation d'anthracyclines doit être réservée aux lymphomes de haut grade ou avec forte masse tumorale. L'Oxaliplatine a été récemment testé dans essai de phase II avec des résultats intéressants. L'anticorps monoclonal anti-CD20 ou Rituximab a une efficacité démontrée dans les lymphomes du MALT. Cependant, les résultats obtenus suggèrent de ne pas l'utiliser en monothérapie. Le Rituximab associé à une monochimiothérapie orale ou une polychimiothérapie systémique est en cours d'évaluation.

RÉFÉRENCES

- Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, Nakamura S, Matsumoto H, Esaki M, Yao T, Iida M. Long-term clinical outcome of Helicobacter pylori eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 2005; 104:532-40.
- Liu H, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, Ye H, Molina T, Bouhnik Y, Hamoudi RA, Diss TC, Dogan A, Megraud F, Rambaud JC, Du MQ, Isaacson PG. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy. *Lancet* 2001;357:39-40.
- Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, Chaumette MT, Delfau-Larue MH, Haioun C, Charachon A, Hemery F, Gaulard P, Leroy K, Delchier JC. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:5061-6.
- Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, Pruneri G, Ponzoni M, Conconi A, Crosta C, Pedrinis E, Berthoni F, Calabrese L, Zucca E. 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.
- Raderer M, Jager G, Brugger S, Puspok A, Fiebiger W, Drach J, Wotherspoon A, Chott A. Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Oncology* 2003; 65:306-10.
- Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, Ponzoni M, Pedrinis E, Dell'Oro S, Pruneri G, Filipazzi V, Dietrich PY, Gianni AM, Coiffier B, Cavalli F, Zucca E. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003; 102:2741-5.
- Wundisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Gunther A, Liu H, Ye H, Du MQ, Kim TD, Bayerdorffer E, Stolte M, Neubauer A. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication. *J Clin Oncol* 2005; 23:8018-24.