

FACTEURS PREDICTIFS DE REGRESSION DU LYMPHOME GASTRIQUE DE TYPE MALT APRES L'ERADICATION DE L'HELICOBACTER PYLORI

PREDICTIVE FACTORS FOR REGRESSION OF GASTRIC MALT LYMPHOMA AFTER HELICOBACTER PYLORI ERADICATION

L. CHTOUROU^{1,3, *} ; H. MOALLA^{1,3} ; H. SMAOUI^{1,3} ; I. FRIKHA^{2,3} ; M. BOUDABOUS^{1,3} ; H. GDOURA^{1,3} ; A. AMOURI^{1,3} ; M. MEDHAFFAR^{2,3} ; M. ELLOUMI^{2,3} ; L. MNIF^{1,3} ET N. TAHRI^{1,3}

1 : Service d'Hépatogastroentérologie- CHU HédiChaker Sfax -Tunisie.

2 : Service d'Hématologie Clinique - CHU HédiChaker Sfax -Tunisie.

3 : Faculté de Médecine de Sfax - Université de Sfax -Tunisie.

*E-mail de l'auteur correspondant : chtourou_lassaad@medecinesfax.org

Résumé

Introduction: Le rôle étiopathogénique de *Helicobacter pylori* (*Hp*) dans le lymphome gastrique (LG) du MALT est bien démontré. **But:** Evaluer l'intérêt de l'éradication de *Hp* dans le traitement de ces LG et identifier les facteurs prédictifs de réponse à ce traitement. **Méthodes:** C'est une étude rétrospective, menée sur une période de 18 ans, colligeant des cas de LG du MALT. Les données clinico-biologiques, endoscopiques, histologiques et thérapeutiques étaient recueillies. **Résultats:** Nous avons colligé 38 patients dont l'âge moyen était de 51,8 ans et le sex-ratio (H/F) de 0,9. L'endoscopie montrait une forme pseudo-gastrique dans 42,1%. Le statut *Hp* était positif dans tous les cas. Une rémission complète du LG après éradication de *Hp* était obtenue dans 78,9%. Les facteurs associés à cette rémission étaient le score OMS <1, l'absence d'un syndrome inflammatoire, le taux normal des LDH, l'aspect non pseudo-tumoral à l'endoscopie, l'absence d'épaississement gastrique et d'adénopathie à la TDM et un stade ≤ IE. **Conclusion:** Notre étude confirme que l'éradication de *Hp* est le traitement de 1^{ère} intention du LG du MALT et identifie les facteurs de réponse à ce traitement.

Mots-clés : Lymphome gastrique ; MALT ; *Helicobacter pylori*.

Abstract

Introduction: The etiopathogenic role of *Helicobacter pylori* (*Hp*) in MALT gastric lymphoma (GL) is well demonstrated. **Aim:** To assess the benefit of *Hp* eradication in the treatment of these GL and to identify predictive factors of response to this treatment. **Methods:** This is a 18-years follow up retrospective study of MALT GL cases. Clinico-biological, endoscopic, histological and therapeutic data were collected. **Results:** We collected 38 patients with a mean age of 51.8 years and a sex ratio (M/F) of 0.9. Endoscopy showed a pseudo-gastritic form in 42.1%. The *Hp* status was positive in all cases. Complete remission of GL after *Hp* eradication was achieved in 78.9%. The factors associated with this remission were the WHO score <1, the absence of an inflammatory syndrome, the normal level of LDH, the non-pseudo-tumoral form on endoscopy, the absence of gastric thickening and lymphadenopathy on CT scan and ≤ IE stage. **Conclusion:** Our study confirms that *Hp* eradication is the first-line therapy for MALT GL and identifies the factors of response to this treatment.

Key-Words : Gastric lymphoma ; MALT ; *Helicobacter pylori*.

ملخص

مقدمة: تم إثبات الدور الممرض لجرثومة الملوية البوابية (*Hp*) في ورم الغدد الليمفاوية الناتج عن شراب الشعير MALT LG بشكل جيد. الهدف: تقييم فائدة استئصال *Hp* في علاج هذه LGs وتحديد العوامل التنبؤية للاستجابة لهذا العلاج. الطرق: قمنا بدراسة ذات أثر رجعي مدتها 18 عامًا لحالات LG من MALT. تم جمع البيانات السريرية والبيولوجية والتنظيرية والنسجية والعلاجية. النتائج: قمنا بتجميع 38 مريضاً بمتوسط عمر 51.8 سنة ونسبة جنس (ذكر / أنثى) 0.9. أظهر التنظير وجود التهاب معدي زائف في 42.1%. كانت جرثومة *HP* إيجابية في جميع الحالات. تم تحقيق تراجع كامل لـ LG بعد القضاء على *Hp* في 78.9%. كانت العوامل المرتبطة بهذا الهدوء هي درجة OMS > 1، وغياب متلازمة التهابية، والمستوى الطبيعي لـ LDH، والمظهر غير الورمي في التنظير الداخلي، وغياب سماكة المعدة واعتلال العقد اللمفية في التصوير المقطعي ورتبة \geq IE. الخلاصة: تؤكد دراستنا أن استئصال جرثومة *Hp* هو خط العلاج الأول لـ MALT LG ويحدد عوامل الاستجابة لهذا العلاج.

الكلمات المفتاحية: سرطان الغدد الليمفاوية في المعدة ; شراب الشعير ; هيليكوباكتر بيلوري.

INTRODUCTION

Le lymphome gastrique (LG) B de bas grade du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) est un lymphome fréquent de la zone marginale [1]. Il est caractérisé par l'infiltration de la muqueuse gastrique par des petits lymphocytes B monoclonaux, dits "centrocyte-like", entraînant une destruction de l'épithélium glandulaire et formant ainsi les lésions lympho-épithéliales caractéristiques de ce lymphome [2]. Ce sont des lymphomes de faible degré de malignité, d'évolution indolente et souvent localisés. Cependant, une transformation en lymphome de haut degré de malignité est possible lorsqu'apparaît un ou plusieurs contingents de grandes cellules [3]. La biologie moléculaire et la cytogénétique étaient d'un grand apport diagnostique et pronostique dans ces lymphomes [4, 5]. Le rôle étiopathogénique de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans ces lymphomes est bien démontré avec des retombées thérapeutiques considérables [6]. Cette prolifération tumorale se caractérise par un tableau clinique peu spécifique et son diagnostic repose sur l'endoscopie complétée par une étude histologique et immunohistochimique [7].

Dans cette étude, nous avons colligé une série de LG primitifs de la zone marginale du MALT de bas grade de malignité, dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'éradication de *H. pylori* dans le traitement du LG de type MALT et d'identifier les facteurs associés à la réponse tumorale après éradication de *H. pylori*.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée entre janvier 2002 et janvier 2020, colligeant des patients atteints d'un LG de type MALT, suivis et pris en charge dans un service d'Hépatogastroentérologie et d'Hématologie clinique. Nous avons inclus les patients atteints d'un LG de type MALT. Le diagnostic de ce lymphome a été retenu sur des critères histologiques (infiltration du chorion par des cellules lymphoïdes de petite taille, des lésions lympho-épithéliales (LLE) et une hyperplasie lymphoïde folliculaire) et immuno-histochimiques (IHC) (les cellules néoplasiques du LG du MALT expriment le phénotype B (CD20+, CD79a+)). Ont été exclus de cette étude les patients ayant un suivi inférieur à 12 mois, des dossiers inexploitablement et un lymphome de haut grade initialement. Les informations ont été recueillies des dossiers patients. Concernant la période de suivi, elle a été

étudiée à partir de la date initiale du diagnostic du LG jusqu'à la date de la dernière consultation ou du décès éventuel du patient.

Données cliniques et endoscopiques :

Pour chaque patient, nous avons colligées les caractéristiques épidémiocliniques (l'âge, le sexe, les antécédents, l'origine géographique et les circonstances de découverte) et les données endoscopiques à la 1^{ère} fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) (en fonction des lésions endoscopiques élémentaires, le lymphome a été classé selon la classification de Michaël Lévy en 3 formes : pseudo-gastrique, ulcérée, et à gros plis) [8]. Le diagnostic d'infection à *H. pylori* a été retenu par l'examen histologique des biopsies gastriques et/ou la sérologie. Le statut *H. pylori* positif est défini comme une histologie positive et/ou une sérologie positive.

Bilan d'extension et classification :

Le bilan d'extension du lymphome comportait un examen physique à la recherche de signes généraux, d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie et d'adénopathies (ADP) périphériques et un bilan biologique (numération et formule sanguine : une anémie a été définie par un taux d'hémoglobine <13 g/dL chez l'homme, et <12 g/dL chez la femme ; bilan inflammatoire : recherché à partir des données de la vitesse de sédimentation, la C-réactive protéine, le taux de globules blancs > 10000/mm³, et l'électrophorèse des protéines ; bilan hépatique ; dosage des lactates déshydrogénases (LDH) et des β 2 microglobulines. Une élévation des LDH a été définie par un taux dépassant 400 UI/L et des β 2 microglobulines par un taux dépassant 2,6 mg/L. Le bilan d'extension comportait aussi une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) à la recherche d'une infiltration de la paroi gastrique et des ADP, une écho-endoscopie (EE) gastrique (afin d'analyser la structure en couche de la paroi gastrique, son épaisseur et la présence d'ADP \geq 5 mm de diamètre), un transit du grêle (ou une entéro-TDM), une iléo-colonoscopie avec biopsies, un examen ORL et une biopsie ostéo-médullaire (BOM). Le bilan pré-thérapeutique avait comporté le bilan rénal et les sérologies virales (hépatite B (VHB), hépatite C (VHC) et VIH). Au terme de ce bilan, le stade clinique a été évalué selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Musshoff [9].

Données thérapeutiques et évolutives :

Nous avons précisé les différents schémas thérapeutiques d'éradication de *H. pylori* utilisés, les molécules et la durée du traitement.

Ces schémas étaient différents et suivaient les recommandations qui avaient changé durant la période de l'étude.

Pour l'évaluation de l'éradication de *H. pylori*, nous avons précisé la méthode (FOGD avec biopsies ou test respiratoire à l'urée marquée) et le délai par rapport à la fin du traitement d'éradication. L'éradication de *H. pylori* a été définie par l'absence de *H. pylori* à l'histologie ou par un test respiratoire négatif. L'échec de l'éradication a été défini par la persistance des signes histologiques ou par un test respiratoire positif. Nous avons précisé le traitement d'éradication de *H. pylori* de 2^{ème} ligne et les données du contrôle d'éradication.

Pour l'évaluation de la réponse tumorale au traitement anti-*H. pylori*, nous avons étudié les données endoscopiques de contrôle. L'évaluation endoscopique a été déterminée par rapport à l'aspect endoscopique initial : cicatrisation (disparition des lésions), régression (diminution en taille et/ou en nombre des lésions), stabilisation (mêmes lésions persistantes) et aggravation des lésions (soit par l'apparition de nouvelles lésions soit par l'augmentation de la taille ou du volume des lésions préexistantes). L'évaluation histologique post-traitement a été réalisée par la classification du Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) [10] : La disparition de toute cellule lymphomateuse (CR : réponse complète) ou la persistance de seulement quelques agrégats de lymphocytes dans le chorion (pMRD : maladie résiduelle minime probable) sont considérés comme de bonnes réponses au traitement et signent une rémission complète ; La persistance d'une infiltration du chorion par des lymphocytes, sans LLE (rRD : maladie résiduelle répondeuse) est considérée comme une réponse partielle : L'absence de changement par rapport aux prélèvements initiaux (NC : pas de changement) est considérée comme une non réponse au traitement. Outre les critères de GELA, l'apparition de composante à grandes cellules définissait la progression tumorale.

Un traitement de 2^{ème} intention (radiothérapie ou chimiothérapie) a été envisagé devant l'échec de la réponse tumorale (ou non régression tumorale) qui est définie par l'apparition de composante à grandes cellules, l'aggravation endoscopique sans changement histologique (NC) et une réponse histologique de type rRD ou NC selon le score de GELA après 24 mois de l'éradication de *H. pylori*, sans aggravation endoscopique.

Etude statistique :

L'enregistrement des données a été effectué par le logiciel « SPSS » version 20.0. L'étude statistique comportait deux étapes. La première était descriptive des différentes variables et la seconde était analytique permettant d'explorer les relations entre ces différentes variables à la recherche des facteurs prédictifs d'échec de la réponse tumorale après traitement d'éradication de *H. pylori*. Le test de Chi2 pour l'étude de la relation entre deux variables qualitatives était utilisé avec un seuil de signification statistique de 5%. Le test exact de Fisher était utilisé quand le test de Chi2 n'était pas valide.

RESULTATS

Données épidémiologiques-cliniques :

Nous avons colligé 38 patients atteints d'un LG de type MALT. L'âge moyen de survenue était de $51,8 \pm 15,8$ ans avec un sexe ratio (H/F) de 0,9. Les épigastralgies représentaient le motif de consultation le plus fréquent (86,8%). Les signes sont parfois associés chez le même patient (Tableau n° I). Le délai moyen entre le début des symptômes et la date de la première consultation était de 9,4 mois (1 à 30 mois). L'examen physique était normal chez 86,8 % des patients. Le score d'OMS était 0 chez 29 patients (76,3 %), 1 chez 7 patients (18,4 %) et 2 chez 2 patients (5,2 %). Une hépatomégalie était palpée chez un patient. Une pâleur cutanée et/ou muqueuse était présente chez 3 patients (7,9%). Par ailleurs, aucun patient n'avait présenté de fièvre, ni d'ADP périphériques palpables, ni de splénomégalie, ni d'ascite.

Données biologiques :

Une anémie hypochrome microcytaire était notée dans 26,3% des cas. Le taux d'hémoglobine moyen était de $12,3 \pm 2,05$ g/dl. Un syndrome inflammatoire biologique était noté chez 9 patients (23,7%). Une hypo-albuminémie a été notée dans 3 cas (7,9 %). La fonction rénale était normale pour tous les patients. Le bilan hépatique avait révélé une cytolysse à 1,5 fois la normale chez un patient et aucun cas de cholestase. Le taux des LDH était dosé chez 27 patients dont 4 avaient des taux supérieurs à la normale (14,8 %) avec un taux moyen de 258,8 UI/l (80 à 1224 UI/l). Le taux de β_2 microglobuline était élevé chez un seul patient parmi 10 prélèvements. Les sérologies virales n'étaient pas pratiquées pour tous les patients. La sérologie VHB était positive chez un patient et la sérologie VHC chez un autre. La sérologie VIH était négative chez les 27 patients testés.

Données endoscopiques et histologiques :

Différents aspects lésionnels étaient décrits. La forme pseudo-gastrique représentait 42,1% des lésions, la forme ulcérée 34,2% et la forme pseudo-tumorale 23,6%. Le siège des lésions gastriques était antral chez 11 patients, fundique chez 3 patients, antrofundique chez 21 patients et au niveau de l'angle de la petite courbure chez 3 patients. Il n'y avait pas de lésions œsophagiennes ni duodénales associées. Le nombre de jeux de biopsies variait de 1 à 3. Le nombre moyen de biopsies était de $7,1 \pm 3,4$ (3 à 16 biopsies). L'examen histologique des biopsies gastriques, complété par l'étude IHC, avait confirmé le diagnostic de LG de type MALT chez tous les patients. Une gastrite à *H. pylori* était présente dans 37 cas (97,3%). Chez le patient dont l'histologie était négative, une sérologie a été pratiquée et s'est révélée positive.

Données du bilan d'extension et classification :

La TDM TAP était réalisée pour tous les patients. Nous avons noté un épaississement de la paroi gastrique chez 11 patients (28,9 %), des ADP abdominales chez 9 patients (23,7%) dont 5 patients avec des ADP de siège périgastrique et 4 patients avec des ADP à distance (mésentérique ou coelio-mésentérique) et une splénomégalie chez un patient. Aucune lésion ni adénopathie thoracique n'était détectée. L'EE gastrique était pratiquée chez 50% des patients. Elle était pathologique dans 78,9% des cas. Un épaississement de la paroi gastrique a été retrouvé dans 15 cas (muqueux dans 11 cas, sous muqueux dans 1 cas, et atteinte de toutes les couches dans 3 cas). Des ADP périgastriques significatives ont été notées chez 1 seul patient. Le bilan écho-endoscopique avait permis de classer les lésions en stade uT1N0 chez 12 patients (80%), uT3N0 chez 2 patients (13,3%) et uT3N+ chez un patients (6,7%). L'iléo-colonoscopie avec biopsie était réalisée pour 30 patients sans signes d'infiltration lymphomateuse. Le transit du grêle a été réalisé dans 19 cas et un entéro-scanner dans 2 cas. Ces examens n'avaient pas montré de lésions, en rapport avec un lymphome au niveau de l'intestin grêle. L'examen ORL était pratiqué dans 86,8% des cas. La biopsie du cavum a été réalisée chez 20 patients sans signes d'infiltration lymphomateuse. La BOM a été pratiquée dans 26 cas (68,4%) et s'est révélée normale dans tous les cas.

Selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Musshoff, les lésions étaient classées stade IE dans 30 cas (78,9 %), stade IIE1 dans 4 cas (10,5%) et

stade IIE2 dans 4 cas. Aucun patient n'avait présenté de stade III ou IV.

TRAITEMENT**Traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* :**

Le tableau n° II récapitule les schémas et les résultats d'éradication de *H. pylori* après le traitement de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} lignes.

Tous les patients étaient traités par une cure d'éradication de 1^{ère} ligne. Cette cure était soit une trithérapie (inhibiteur de la pompe à protons (IPP) + Amoxicilline + Clarithromycine pendant 7 à 14 jours), soit une quadrithérapie séquentielle (IPP + Amoxicilline pendant 5 jours puis IPP + Clarithromycine + Métronidazole pendant 5 jours), soit une quadrithérapie concomitante (IPP + Amoxicilline + Clarithromycine + Métronidazole pendant 10 jours), soit une quadrithérapie bismuthée (IPP + PYLERA® (sels de bismuth + Métronidazole + Tétracyclines) pendant 10 jours. Le délai moyen de réalisation de la 1^{ère} FOGD de contrôle était de 3,25 mois (1,5 à 12 mois). Le traitement de 1^{ère} ligne avait permis une éradication de *H. pylori* chez 26 patients (68,4%). Pour les autres, un traitement d'éradication de 2^{ème} ligne a été proposé. Ce dernier avait permis une éradication chez 10 patients (83,3%). Le délai de réalisation de la FOGD du 2^{ème} contrôle variait de 2 à 12 mois, avec une moyenne de 6,6 mois.

Réponse tumorale après éradication de *Helicobacter pylori* :

Une FOGD de contrôle de l'aspect endoscopique du LG, après éradication de *H. pylori*, avait montré une aggravation des lésions endoscopiques dans 2 cas (5,3%), une persistance des mêmes lésions endoscopiques dans 5 cas (13,2%), une régression des lésions dans 9 cas (23,7%) et une cicatrisation dans 22 cas (57,9%). La réponse tumorale histologique, après éradication de *H. pylori*, avait montré une bonne réponse au traitement signant une rémission complète chez 30 patients (78,9% des cas), avec un délai moyen de 14,2 mois et des extrêmes allant de 2 à 60 mois. Ces patients étaient répartis selon le score de GELA en 24 patients avec réponse complète (CR) et 6 patients avec une pMRD. Les facteurs prédictifs de régression du lymphome après l'éradication de *H. pylori*, étaient un score OMS du patient < 1 (p=0,004), l'absence d'un syndrome inflammatoire biologique (p=0,049), le taux normal des LDH (p=0,041), l'aspect non pseudo-tumoral à l'endoscopie (p=0,049), l'absence d'épaississement de la paroi gastrique (p=0,004) et d'ADP (p=0,049) à la TDM

et finalement un stade d'Ann Arbor \leq IE ($p=0,024$) (Tableau n° III). Chez les autres patients, une réponse partielle au traitement (rRD) était notée chez 4 patients (10,5%) et une non réponse au traitement (NC) chez 4 autres patients (10,5%).

Suivi :

Pour les 4 patients ayant une réponse partielle au traitement (rRD), deux patients avaient bénéficié par la suite d'une radiothérapie avec une rémission complète. La dose délivrée était de 30 Gy en fractionnement classique (1,8 à 2 Gy/séance et 5 séances par semaine).

Les 2 autres patients étaient perdus de vue.

Pour les 4 patients non répondeurs au traitement (NC), deux patients avaient bénéficié par la suite d'une radiothérapie et deux autres patients avaient présenté une progression vers un lymphome B à grandes cellules et avaient bénéficié d'une chimiothérapie (polychimiothérapie comprenant les anthracyclines). Une rémission complète était obtenue dans les 4 cas.

La durée du suivi variait entre 13 à 224 mois, avec une moyenne de 55,53 mois. Aucun patient n'avait rechuté après rémission complète, quel que soit le type de traitement. Dans notre étude, un patient est décédé, après une rémission de sa maladie, mais sans rapport avec sa maladie. Le taux de survie globale à 5 ans était de 97,2 %.

Tableau n° I : Circonstances de découverte du lymphome

Circonstances de découverte	Effectif (%)
<i>Epigastralgies</i>	33 (86,8)
<i>Nausées et/ou vomissements</i>	12 (31,6)
<i>Symptômes dyspeptiques (ballonnement, satiété précoce, éructations,...)</i>	4 (10,5)
<i>Asthénie</i>	10 (26,3)
<i>Anorexie</i>	6 (15,7)
<i>Amaigrissement</i>	12 (31,6)
<i>Syndrome anémique clinique</i>	3 (7,9)
<i>Hémorragie digestive</i>	2 (5,3)

Tableau n° II : Résultats du traitement d'éradication de Helicobacter pylori

Schémas thérapeutiques	Réponse au traitement 1 ^{ère} ligne : N (%)	Réponse au traitement 2 ^{ème} ligne : N (%)	Réponse au traitement 3 ^{ème} ligne : N (%)
<i>Trithérapie</i>	11 / 17 (64,7%)	2 / 3 (66,6 %)	-
<i>Quadrithérapie séquentielle</i>	7 / 10 (70%)	2 / 2 (100 %)	-
<i>Quadrithérapie concomitante</i>	8 / 10 (80 %)	2 / 2 (100 %)	-
<i>Quadrithérapie Bismuthée</i>	0 / 1	4 / 5 (80 %)	2 / 2 (100%)
Total	26 / 38 (68,4 %)	10 / 12 (83,3 %)	2 / 2 (100 %)

N : Nombre de cas.

Tableau n° III : Etude analytique des facteurs prédictifs de non régression du lymphome après éradication de *Helicobacter pylori*

Données		Total	Réponse histologique au traitement de <i>H. pylori</i>		p
			Oui	Non	
<i>Sexe</i>	<i>Masculin</i>	18	13	5	0,438
	<i>Féminin</i>	20	17	3	
<i>Age</i>	≥ 50 ans	23	19	4	0,493
	< 50 ans	15	11	4	
<i>Origine</i>	<i>Urbaine</i>	32	26	6	0,421
	<i>Rurale</i>	6	4	2	
<i>Association épigastralgies et AEG</i>	<i>Oui</i>	6	3	3	0,058
	<i>Non</i>	32	27	5	
<i>Score OMS</i>	< 1	29	26	3	0,004
	≥ 1	9	4	5	
<i>Anémie</i>	<i>Oui</i>	10	7	3	0,419
	<i>Non</i>	28	23	5	
<i>Syndrome inflammatoire</i>	<i>Oui</i>	9	5	4	0,049
	<i>Non</i>	29	25	4	
<i>Taux des LDH</i>	<i>Elevée</i>	4	1	3	0,041
	<i>Normale</i>	23	20	3	
<i>Aspect endoscopique pseudo-tumoral</i>	<i>Oui</i>	9	5	4	0,049
	<i>Non</i>	29	25	4	
<i>Épaississement de la paroi gastrique à la TDM</i>	<i>Oui</i>	11	5	6	0,004
	<i>Non</i>	27	25	2	
<i>Présence d'ADP à la TDM</i>	<i>Oui</i>	9	5	4	0,049
	<i>Non</i>	29	25	4	
<i>Épaississement de la paroi gastrique à l'EE</i>	<i>Oui</i>	15	11	4	0,946
	<i>Non</i>	4	3	1	
<i>Stade tumoral à l'EE</i>	$\leq uTIN0$	16	13	3	0,194
	$> uTIN0$	3	1	2	
<i>Stade d'Ann Arbor</i>	$\leq IE$	30	26	4	0,024
	$> IE$	8	4	4	

AEG : Altération de l'état général ; ADP : Adénopathie ; *H. pylori* : *Helicobacter pylori* ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; LDH : Lactates déshydrogénases ; TDM : Tomodensitométrie ; EE : Echo-endoscopie.

DISCUSSION

Notre étude montre que la symptomatologie clinique des LG de type MALT n'est pas spécifique et que l'éradication de *H. pylori* est un traitement de 1^{ère} intention souvent efficace. Les facteurs prédictifs de régression du lymphome après l'éradication de *H. pylori*, étaient un score OMS du patient < 1 , l'absence d'un syndrome inflammatoire biologique, le taux sanguin normal des LDH, l'aspect non pseudo-tumoral à l'endoscopie, l'absence d'épaississement de la

paroi gastrique et d'ADP à la TDM et finalement un stade tumoral d'Ann Arbor $\leq IE$.

En effet, les LG de type MALT sont des lymphomes de faible grade de malignité, d'évolution indolente puisqu'ils restent longtemps localisés. Ces LG peuvent exceptionnellement se disséminer et/ou se transformer en lymphome de haut grade de malignité [3]. Le lien de causalité entre le LG de type MALT et l'infection à *H. pylori* a été bien établie. Ainsi, le risque relatif de développer dans les 15 ans un LG de type MALT était augmenté d'un facteur de 6 dans la population

infectée par rapport à celle non infectée [11]. Aussi, les follicules lymphoïdes sont observés chez 27 à 100 % des patients atteints de gastrite associée à *H. pylori* 0 à 10 % des témoins non infectés [12]. Enfin, la réponse tumorale après l'éradication de *H. pylori* au cours de ces LG était observée dans plus de 75% des cas [13]. Cependant, si la présence de la bactérie semble nécessaire au développement du LG, elle n'est pas suffisante [14]. Il est aussi probable que d'autres facteurs interviennent dans la pathogénie de ces lymphomes [3]. Sur le plan épidémiologique, le LG du MALT est une maladie rare [14, 15]. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 51,8 ans dans notre série, un peu plus bas que celui rapporté dans la littérature où l'âge moyen variait entre 54,5 et 62,1 ans [16]. Cette différence peut être expliquée par une infection par *H. pylori* à un âge plus jeune dans notre région puisque l'incidence du LG augmente avec l'âge [15]. Dans plusieurs séries à travers le monde, le sexe ratio était proche de 1 et ceci était noté aussi dans notre série [16, 17].

Du fait de son évolution lente, la rareté de l'atteinte orificielle et l'absence de symptômes spécifiques du LG de type MALT, le délai de consultation est variable pouvant aller de quelques mois à plusieurs années, comme rapporté chez nos patients [16, 18]. Les douleurs épigastriques demeurent les symptômes les plus fréquents et peuvent s'associer à des vomissements, une perte de poids et une hémorragie digestive à type de méléna et/ou d'hématémèse [3, 15, 18]. L'état général des patients au moment du diagnostic est souvent conservé [11, 14].

La FOGD représente actuellement l'exploration de base pour le diagnostic des LG. L'aspect endoscopique, souvent non spécifique, peut aller de la simple congestion ou érythème aux larges pertes de substances creusantes entourées de gros plis [3, 8, 11, 15]. La multiplicité des lésions, l'association de plusieurs aspects et l'absence d'atteinte orificielle (hiatale et pylorique) sont hautement évocatrices du LG du MALT [8]. Il n'y a aucune corrélation entre les observations endoscopiques et les symptômes [17]. En 2004, Michaël Lévy avait décrit trois formes : pseudo-gastrique (30%), ulcérée (45%) et pseudo-tumorale (25%) [8]. Dans notre série, nous avons adopté cette classification et nos résultats concordent avec ceux décrits par Lévy. Les lésions peuvent être localisées (antrales, fundiques ou antro-fundiques) [17, 19]. Cependant, une atteinte microscopique diffuse ne peut être exclue. Le caractère multifocal de ces LG justifie

ainsi des biopsies multiples. L'histologie reste l'examen de choix pour déterminer le statut *H. pylori*, complétée si besoin, par la sérologie [3]. Le statut de *H. pylori* était positif chez tous nos patients concordant avec les données de la littérature où une gastrite à *H. pylori* a été retrouvée dans 80 à 100 % des cas [15, 17].

Une fois le diagnostic confirmé, la recherche d'extension locorégionale et à distance de la maladie s'impose. L'examen physique complet est systématique. Cet examen est souvent normal comme décrit chez nos patients (86,8%). Une hépatomégalie, une splénomégalie et/ou des ADP sont rarement palpées (5-12%) [18]. Les examens biologiques de routine apportent peu d'arguments diagnostiques [20]. L'anémie peut se voir mais le plus souvent modérée, comme décrite chez nos patients [14]. Une augmentation du taux sérique de LDH et/ou de la bêta-2 microglobulinémie évoque une prolifération tumorale importante [11, 14]. La TDM occupe une place importante dans le bilan d'extension du LG. Elle permet de rechercher un épaississement gastrique, des ADP abdominales ou thoraciques et l'extension à distance surtout splénique et hépatique [14]. Dans notre série, la TDM avait montré un épaississement de la paroi gastrique dans 28,9% des cas et des ADP dans 23,7% des cas. L'EE gastrique est considérée actuellement comme l'examen de référence pour l'étude de l'extension pariétale et locorégionale [7]. Elle apprécie mieux que la TDM l'infiltration tumorale en profondeur (sensibilité de 80% et spécificité de 100%), ainsi que le caractère pathologique des ganglions (sensibilité et spécificité : 100% et 70% respectivement) [3, 8, 21]. Une discordance entre les données endoscopiques et EE peuvent se voir. En effet, une lésion considérée comme superficielle à la FOGD peut se révéler être plus infiltrante à l'EE [8, 22]. L'association TDM-EE est recommandée dans le stadification des LG [23]. L'iléo-colonoscopie ainsi que l'examen ORL sont aussi utiles dans le bilan d'un LG [23]. Dans notre série, aucune lésion lymphomateuse n'était décelée à ces examens. Il en est de même pour la BOM, qui est devenue optionnelle pour le LG de type MALT [23]. Au terme de ces explorations, une classification de la maladie permettra de tracer la stratégie du traitement. La classification Ann Arbor modifiée par Musshoff [11] était adoptée pour nos patients et la forme localisée IE était la forme la plus fréquente (78,9%) comme dans d'autres séries où ce stade était décrit dans 70% à 80% des cas [11].

La stratégie de prise en charge des LG avait connu une évolution avec le progrès des moyens diagnostiques et thérapeutiques. La chirurgie qui occupait auparavant une place dans la prise en charge du LG primitif est actuellement exceptionnellement indiquée [23]. Après la compréhension du rôle de l'infection à *H. pylori* dans l'étiopathogénie des LG du MALT, l'éradication de cette bactérie est devenue une thérapie standard de ce LG [6, 15]. Cette cure d'éradication est indiquée quel que soit le statut *H. pylori* [24]. Les schémas thérapeutiques de *H. pylori* combinent des IPP et des antibiotiques qui avaient connu une évolution avec le temps et la résistance de la bactérie. Ainsi, le traitement probabiliste est passé des trithérapies aux quadrithérapies [6, 15]. Les protocoles d'éradication probabilistes de 1^{ère} ligne récemment recommandés par Maastricht V sont les quadrithérapies concomitantes ou bismuthées avec un contrôle systématique 4 à 6 semaines après la fin du traitement par un test respiratoire à l'urée C13 et/ou par l'histologie [6]. L'analyse des données de 1271 patients atteints de LG de type MALT dans 34 études avait montré un taux de réussite du traitement de 1^{ère} ligne de 91% et de 2^{ème} ligne de 98% [25]. Nos résultats montrent un taux d'éradication de *H. pylori* de 68,4% après la 1^{ère} ligne d'éradication. Ceci peut être expliqué par le nombre de patients important dans notre série, traités par la trithérapie. Après un traitement de 2^{ème} ou de 3^{ème} ligne, le taux d'éradication était de 100% confirmant les résultats déjà rapportés dans la littérature [25]. Il est maintenant bien démontré que l'éradication de l'infection à *H. pylori* est susceptible d'entraîner à elle seule, la régression tumorale [11, 23]. Un suivi endoscopique (avec biopsies) est nécessaire tous les 4 à 6 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois la deuxième année puis une fois par an [3, 23]. La réponse tumorale du LG de type MALT est évaluée par la cicatrisation des lésions macroscopiques à l'endoscopie et par la régression histologique de l'infiltration lymphocytaire appréciée au mieux selon la classification du GELA [10, 15, 26]. Cette classification se base sur l'analyse de trois caractéristiques diagnostiques essentielles : l'infiltration lymphoïde, la présence de LLE et les changements du stroma. Ainsi, les biopsies gastriques post-traitement peuvent être classées en 4 groupes : "réponse histologique complète" (CR), "maladie résiduelle minimale probable" (pMRD), "maladie résiduelle répondeuse" (rRD) et "non

changement" (NC). Ces groupes traduisent des informations cliniquement pertinentes.

En particulier, la rRD qui suggèrent un certain degré de régression et ne nécessite pas l'utilisation immédiate de thérapies alternatives [26]. Les critères de réponse au traitement dans les LG de type MALT peuvent être définis comme suit [10] : (i) La rémission clinique complète, définie comme la normalisation des résultats endoscopiques et l'histologie négative (CR ou pMRD) dans deux FOGD successives ; (ii) La rémission partielle, définie comme la normalisation ou la réduction des résultats macroscopiques, les signes histologiques de la régression du lymphome (rRD) et aucun signe de maladie progressive ; (iii) La maladie stable, caractérisée par des découvertes gastroscopiques non modifiées et/ou une histologie non modifiée (NC) ; (iv) La maladie progressive, définie par l'aggravation des résultats macroscopiques ou la dissémination du LG de type MALT ou la transformation en lymphome diffus à cellules larges ; (v) La rechute, définie comme la réapparition d'un lymphome confirmé histologiquement après qu'une réponse complète (CR) ait été précédemment documentée.

D'après les résultats de nombreuses séries, une rémission complète est observée dans 65 à 85% des cas [27, 28]. Ceci est confirmé dans notre série. La variabilité des résultats dépend de l'extension locorégionale du LG et du délai entre le traitement d'éradication et le contrôle. Un délai minimum de 6 mois est à observer pour une évaluation fiable de la réponse tumorale. La réponse tumorale est généralement retardée par rapport à l'éradication de *H. pylori*, nécessitant parfois un suivi pouvant aller jusqu'à 24 mois [23]. La médiane de survenue de la rémission est de 6 mois avec des extrêmes de 3 à 24 mois [29]. La rémission ne peut être affirmée qu'après au moins deux contrôles successifs négatifs [10]. Pour les non répondeurs, atteints de lymphome histologique persistant, une surveillance est recommandée jusqu'à 24 mois après l'éradication de *H. pylori* [10]. Quant au traitement oncologique de 2^{ème} ligne, radiothérapie ou chimiothérapie peuvent être proposées en cas de non régression après l'éradication de *H. pylori* et dans les formes au statut *H. pylori* négatif ou avec une translocation t(11;18) positive [23]. La radiothérapie est efficace dans les cas de LG du MALT localisé et réfractaire aux antibiotiques. Ceci a été confirmé par une étude prospective de 53 patients avec un suivi à long terme (médiane : 4,9 ans). Au cours de cette étude un taux de réponse de

98 % et une survie globale liée au lymphome de 94% ont été rapportés [30]. La chimiothérapie systématique ne doit être envisagée que pour les patients atteints d'une maladie à un stade avancé, impliquant des ganglions lymphatiques distants et/ou la moelle osseuse [23, 25]. D'après une étude de Hammel et al [31], la chimiothérapie per os par agents alkylants (chlorambucil ou cyclophosphamide) permet d'obtenir une rémission complète dans environ 75% des cas. L'adjonction d'un traitement par le rituximab (anti-CD20) peut permettre un meilleur contrôle de la maladie [11]. Les facteurs prédictifs de la réponse tumorale au traitement d'éradication de *H. pylori* sont multiples. Dans l'étude de Bayerdörffer et al en 1995, incluant 33 patients, l'aspect endoscopique des lésions n'influçait pas le taux de réponse au traitement anti *H. pylori* [32]. Ceci est confirmé dans l'étude de Levy et al [33], qui avait montré des taux de rémission comparables à 6 mois après traitement d'éradication chez des patients ayant des lésions pseudo-gastriques, ulcérées ou à gros plis. Cependant, notre étude avait montré que l'aspect endoscopique pseudo-tumoral était un facteur prédictif d'échec de réponse tumorale ($p=0,04$). L'aspect à l'EE du lymphome s'est avéré prédictif de la réponse tumorale à l'éradication de *H. pylori* [3, 22]. La plupart des études s'accordent à trouver une relation entre le taux de réponse à l'éradication de l'infection à *H. pylori* et l'infiltration pariétale, surtout lorsqu'elle est associée à la présence d'ADP localisées [11]. Par ailleurs, deux études multicentriques françaises [33, 34] ont montré que seule la présence d'ADP décelables à l'EE était prédictive d'une mauvaise réponse au traitement anti-*H. pylori*. D'après l'étude de Levy et al, le taux de réponse était de 75% en l'absence d'ADP versus 33 % en présence d'ADP [33]. L'étude de Ruskoné-Fourmestiaux et al [34] avait montré un taux de rémission significativement plus élevé en cas d'atteinte exclusive de la muqueuse (78 %) par rapport aux atteintes allant jusqu'à la sous-muqueuse (43 %), la musculuse (20 %) ou la séreuse (25 %) mais également en cas d'infiltration profonde, au-delà de 6 mm. Toutefois, ces différences n'étaient plus significatives en analyse multivariée et seule la présence d'ADP restait un facteur indépendant d'échec de la réponse tumorale au traitement d'éradication [34]. Dans notre étude, l'aspect à l'EE ne présentait pas un facteur prédictif de réponse tumorale. Cependant, cet examen n'était pas réalisé pour tous les patients. Par contre, l'épaississement tumoral gastrique à la TDM, faite pour tous les patients, et la présence d'ADP étaient

prédictifs d'un échec de réponse au traitement antibiotique.

Certaines études ont suggéré que la présence d'un taux élevé de grandes cellules (5 à 10% avec des amas de moins de 20 cellules) développées dans le LG de type MALT de bas grade était de mauvais pronostic et diminuait les chances de rémission après traitement antibiotique [35]. Dans l'étude de Levy et al, aucune corrélation n'était retrouvée entre la réponse tumorale et la proportion de cellules de grandes tailles (< ou >5 %) [33]. Le taux de rémission était respectivement de 63 et 83 % sans différence significative [33]. Ces constatations sont confortées par l'étude de Ng et al rapportant des cas de lymphomes de haut grade mis en rémission sous traitement de l'infection à *H. pylori* seule [36]. La translocation t (11;18) était prédictive de non-réponse au traitement quel que soit le stade du lymphome [25]. Mais cette translocation est plus retrouvée dans les lymphomes de stade avancé [37].

Il est actuellement bien admis que l'éradication de *H. pylori* doit être réalisée dans tous les cas de LG de type MALT, quel que soit le stade de la maladie et les facteurs pronostiques [10, 29]. Aucun des facteurs étudiés n'est suffisamment prédictif de la réponse au traitement antibiotique pour que sa présence constitue à elle seule une indication à passer d'emblée à un autre pallier thérapeutique. La faible évolutivité de la maladie autorise un traitement d'épreuve avec un suivi d'au moins 6 mois avant d'envisager un traitement alternatif plus agressif [23].

Le devenir des malades répondeurs à l'éradication de *H. pylori* est bien connu. Même si des récives sont possibles, notamment en cas de réinfection bactérienne, la rémission reste stable dans la majorité des cas, plusieurs années [38]. Un suivi endoscopique régulier est toujours nécessaire [23]. La possibilité de la persistance d'une monoclonalité des lymphocytes B muqueux ne doit pas par elle-même indiquer un traitement agressif. Plusieurs auteurs ont montré la possibilité de survenue aléatoire, au cours du suivi, de positivité histologique ou moléculaire des biopsies sans survenue ultérieure de lésion macroscopique [39]. Les rechutes sont rares mais précoces (2 ans), et il en est de même des transformations ou disséminations comme le rapporte l'étude de Zullo regroupant les résultats de 32 séries publiées (1271 cas de LG traités par antibiotiques) [40]. Des rechutes, même après 10 ans, ont été observées, justifiant un suivi clinique à vie [41]. La survie globale et les périodes de sur vie sans événement

(définies comme durée de rémission complète ou partielle) des patients de stade I/II étaient significativement plus longues que celles des patients de stade III/IV ($p=0,016$ et $p=0,0007$ respectivement) [42, 43]. Le pronostic général du LG primitif implique des facteurs tumoraux et des facteurs liés à l'hôte, tels que le sous-type histologique, l'âge, l'état de performance (PS), [44]. Ainsi, il existe plusieurs facteurs qui contribuent à la survie.

Bien que notre travail ait montré que le LG de type MALT est une maladie indolente avec une efficacité de l'éradication de *H. pylori*, il y avait certaines limites représentées essentiellement par l'hétérogénéité de notre population puisque plusieurs patients étaient traités par des schémas thérapeutiques anciens. Une étude multicentrique permettra de colliger un grand nombre de patients afin d'identifier au mieux les facteurs pronostiques de cette maladie.

CONCLUSION

Les manifestations cliniques des LG de type MALT ne sont pas spécifiques et le diagnostic est posé lors d'une endoscopie digestive complétée par des biopsies et une étude immunohistochimique. L'éradication de *H. pylori*, systématique, est aujourd'hui le traitement de 1^{ère} intention de ce lymphome. Notre étude montre que ce traitement permet une rémission complète de la maladie dans 78,9% des cas. Les facteurs prédictifs de réponse tumorale après l'éradication de *H. pylori*, identifiés dans notre série, étaient un score OMS <1, l'absence d'un syndrome inflammatoire biologique, un taux normal des LDH, l'aspect non pseudo-tumoral à l'endoscopie, l'absence d'épaississement de la paroi gastrique et d'ADP à la TDM et finalement un stade d'Ann Arbor \leq IE. Finalement, notre étude souligne aussi le bon pronostic de cette maladie, caractérisée par un comportement indolent et une bonne survie globale à 5 ans.

REFERENCES

- [1] 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.
- [2] Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.
- [3] Ruskoné-Fourmestreaux A. Le lymphome gastrique. *Hématologie*. 2013 Jan 1;19(1):78-83.
- [4] Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-1176.
- [5] Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 Mar;18(1):57-68.
- [6] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
- [7] Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct 1;24(suppl_6):vi144-48.
- [8] Lévy M. Lymphomes gastriques du MALT de bas grade : facteurs prédictifs de la réponse au traitement médical. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2004 Mar 1;11(2):105-110.
- [9] Musshoff K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl). *Strahlentherapie*. 1977 Apr;153(4):218-221.
- [10] Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BMP, Boot H, Du MQ, Megraud F, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011 Jun 1;60(6):747-758.
- [11] Delchier J-C. Le lymphome gastrique du MALT, une infection maligne potentiellement curable par l'éradication de Helicobacter pylori. *Data revues 0399832000273-C2453* [Internet]. 2021 Feb 28 ; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/99477>
- [12] Wotherspoon AC. Gastric MALT lymphoma and Helicobacter pylori. *Yale J Biol Med*. 1996;69(1):61-8.
- [13] Farinha P, Gascoyne RD. Helicobacter pylori and MALT Lymphoma. *Gastroenterology*. 2005 May 1;128(6):1579-1605.
- [14] Ruskoné-Fourmestreaux A. Les lymphomes gastriques du MALT. *Rev Med Interne*. 2004;8(25):573-581.
- [15] Hu Q, Zhang Y, Zhang X, Fu K. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori infection: a review of current diagnosis and management. *Biomark Res*. 2016;4:15.
- [16] Amer MH, El-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: Clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology*. 1994 Apr 1;106(4):846-858.
- [17] Andriani A, Zullo A, Di Raimondo F, Patti C, Tedeschi L, Recine U, et al. Clinical and endoscopic presentation of primary gastric lymphoma: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Mar 1;23(6):721-726.
- [18] Montalbán C, Castrillo JM, Abaira V, Serrano M, Bellas C, Piris MA, et al. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1995 Apr;6(4):355-362.
- [19] Ge Z, Liu Z, Hu X. Anatomic distribution, clinical features, and survival data of 87 cases primary gastrointestinal lymphoma. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2021 Jan 18;14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4797173/>
- [20] Ruskoné-Fourmestreaux A, Aegerter P, Delmer A, Brousse N, Galian A, Rambaud J-C. Primary digestive tract lymphoma: A prospective multicentric study of 91 patients. *Gastroenterology*. 1993 Dec 1;105(6):1662-1671.
- [21] Palazzo L, Roseau G, Ruskoné-Fourmestreaux A, Rougier P, Chaussade S, Rambaud J-C, et al. Endoscopic Ultrasonography in the Local Staging of Primary Gastric Lymphoma. *Endoscopy*. 1993 Oct;25(08):502-508.

- [22] Lévy M, Hammel P, Lamarque D, Marty O, Chaumette MT, Haioun C, 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. *GastrointestEndosc.* 1997 Oct;46(4):328–333.
- [23] Matysiak-Budnik T, Fabiani B, Hennequin C, Thieblemont C, Malamut G, Cadiot G, et al. Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH). *DigLiver Dis.* 2018;50(2):124–131.
- [24] Gong EJ, Ahn JY, Jung H-Y, Park H, Ko YB, Na HK, et al. Helicobacter pylori Eradication Therapy Is Effective as the Initial Treatment for Patients with H. pylori-Negative and Disseminated Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Gut Liver.* 2016 Sep;10(5):706–713.
- [25] Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, De Francesco V, Ierardi E, et al. Eradication Therapy for Helicobacter pylori in Patients With Gastric MALT Lymphoma: A Pooled Data Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jun 16;104(8):1932–1937.
- [26] Copie-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, Brousse N, Fléjou JF, Dordonne K, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut.* 2003 Nov;52(11):1656.
- [27] Kim JS, Chung SJ, Choi YS, Cheon JH, Kim CW, Kim SG, et al. Helicobacter pylori eradication for low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is more successful in inducing remission in distal compared to proximal disease. *Br J Cancer.* 2007 May 7;96(9):1324–1328.
- [28] Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, Nakamura S, Matsumoto H, Esaki M, et al. Long-term clinical outcome of Helicobacter pylori eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer.* 2005 Aug 1;104(3):532–540.
- [29] Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJM. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin.* 2016 Mar 1;66(2):152–171.
- [30] Ruskoné-Fourmestreaux A, Matysiak-Budnik T, Fabiani B, Cervera P, Brixi H, Le Malicot K, et al. Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma: Results of a prospective study with a long term follow-up. *RadiotherOncol J Eur Soc TherRadiolOncol.* 2015 Oct;117(1):178–182.
- [31] Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, Gaulard P, Divine M, Reyes F, 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 Oct;13(10):2524–2529.
- [32] Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet Lond Engl.* 1995 Jun 24;345(8965):1591–1594.
- [33] Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C, Lavergne-Slove A, Brousse N, Flejou J-F, 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 Feb;97(2):292–297.
- [34] Ruskoné-Fourmestreaux A, Lavergne A, Aegerter P, Megraud F, Palazzo L, de Mascarel A, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori treatment. *Gut.* 2001 Mar;48(3):297–303.
- [35] Jong D de, Boot H, Heerde P van, Hart GA, Taal BG. Histological grading in gastric lymphoma: Pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology.* 1997 May 1;112(5):1466–1474.
- [36] Ng W-W, Lam C-P, Chau W-K, Li AF-Y, Huang C-C, Chang F-Y, et al. Regression of high-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with Helicobacter pylori after triple antibiotic therapy. *GastrointestEndosc.* 2000 Jan 1;51(1):93–96.
- [37] Liu H, Ye H, Dogan A, Ranaldi R, Hamoudi RA, Bearzi I, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood.* 2001 Aug 15;98(4):1182–1187.
- [38] Neubauer A, Thiede C, Morgner A, Alpen B, Ritter M, Neubauer B, 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 Sep 17;89(18):1350–1355.
- [39] Isaacson PG, Diss TC, Wotherspoon AC, Barbazza R, Boni M de, Doglioni C. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma treated by eradication of H. pylori with antibiotics. *Gastroenterology.* 1999 Sep 1;117(3):750–751.
- [40] Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, Francesco VD, Ierardi E, et al. Effects of Helicobacter pylori Eradication on Early Stage Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Clin GastroenterolHepatol.* 2010 Feb 1;8(2):105–110.
- [41] Raderer M, Streubel B, Woehrer S, Poespoek A, Jaeger U, Formanek M, et al. High Relapse Rate in Patients with MALT Lymphoma Warrants Lifelong Follow-up. *Clin Cancer Res.* 2005 May 1;11(9):3349–3352.
- [42] Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, et al. Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: I. Anatomic and Histologic Distribution, Clinical Features, and Survival Data of 371 Patients Registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J ClinOncol.* 2001 Sep 15;19(18):3861–3873.
- [43] Ikoma N, Badgwell BD, Mansfield PF. Multimodality Treatment of Gastric Lymphoma. *SurgClin North Am.* 2017 Apr;97(2):405–420.
- [44] Wang Y-G, Zhao L-Y, Liu C-Q, Pan S-C, Chen X-L, Liu K, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of primary gastric lymphoma. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 fev 7;95(31). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979783/>