

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de l'Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT), de la Société Française de Pathologie (SFP), de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et Fédération de Radiologie interventionnelle (FRI).

Chapitre 10

Lymphomes gastro-intestinaux

Date de cette version :
30/05/2022

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org ou www.snfge.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.



RESPONSABLE DU CHAPITRE : Dr Agnès RUSKONÉ-FOURMESTRAUX, GELD :
Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs, FFCD.
aruskonefourmestraux@gmail.com.

GROUPE DE TRAVAIL :

A. RUSKONÉ-FOURMESTRAUX (Saint-Antoine APHP), B. FABIANI (Saint-Antoine APHP), L. QUERO (Saint-Louis APHP), G. MALAMUT (COCHIN APHP), T. MATYSIAK-BUDNIK (Nantes), C. THIEBLEMONT (Saint-Louis APHP).

RELECTURE : T. APARICIO (Paris), O. BOUCHE (Reims), H. BRIXI (Reims), S. GAUJOUX (Paris), B. GUIU (Montpellier), F. HUGUET (Paris), T. LECOMTE (Tours), C. LOUVET (Paris), E. SOBKENG (Château Thierry)

Comment citer ce chapitre :

Matysiak-Budnik T, Fabiani B, Hennequin C, Thieblemont C, Malamut G, Cadiot G, Bouché O, Ruskoné-Fourmestraux A. Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH). *Dig Liver Dis*. 2018;50(2):124-31.

Et mise à jour 2022 :

Ruskoné-Fourmestraux A, Matysiak-Budnik T, Fabiani B, Quero L, Malamut G, Thieblemont C, Bouché O « Lymphomes gastro-intestinaux ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, juin 2022, en ligne [<http://www.tncd.org>]

10.1. INTRODUCTION

Les lymphomes primitifs du tube digestif sont des lymphomes non-hodgkiniens (LNH), issus par définition du MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) (Isaacson, 2005) 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. Les LNH sont rares, correspondant à 1 % des tumeurs gastro-intestinales. Leur incidence varie selon les pays entre 0,58 et 1,31 /100 000 habitants et l'âge moyen de leur survenue est entre 50 et 70 ans (Lepage, 2006). L'estomac est le site le plus fréquent, suivi par l'intestin grêle et le côlon. Les lymphomes B (90%) sont plus fréquents que les lymphomes T (10 %).

Rares ont été les études prospectives, tenant compte des classifications récentes et proposant des traitements homogènes (Fischbach, 2000, Koch, 2001, Ruskoné-Fourmestraux, 1993) qui ont permis de mieux les connaître. Bien que les localisations gastro-intestinales représentent 36 % des formes extra-ganglionnaires de LNH, ces tumeurs restent peu fréquentes, expliquant, avec la diversité des formes anatomocliniques et leur évolution souvent lente, la difficulté de mettre au point des essais

thérapeutiques randomisés propres aux localisations digestives. Ainsi, l'indication des chimiothérapies s'inspire pour les formes chimio-sensibles des résultats d'études randomisées obtenus pour les LNH ganglionnaires beaucoup plus nombreux. Les recommandations publiées et maintenant bien codifiées concernent essentiellement les lymphomes gastriques et sont issues du résultat de petites séries ou d'avis d'experts, comme celles du groupe d'étude des lymphomes gastro-intestinaux Européen (EGILS group = *European Gastro-Intestinal Lymphoma Study group*) (Ruskoné-Fourmestaux, 2011) ou de la société européenne d'oncologie (ESMO) (Zucca, 2013).

La prise en charge de ces lymphomes gastro-intestinaux, notamment les stratégies thérapeutiques sont spécifiques du type histologique et de leur localisation dans le tube digestif avec la particularité pour le lymphome gastrique du MALT, le plus fréquent, d'avoir pour origine une gastrite à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

C'est le gastroentérologue qui fait le plus souvent le diagnostic des lymphomes gastriques du MALT ou de certains lymphomes intestinaux localisés et qui a l'expérience de sa prise en charge par son suivi endoscopique. En revanche les lymphomes gastro-intestinaux plus agressifs dits de haute malignité relèvent le plus souvent d'une prise en charge hématologique surtout s'ils sont disséminés pour certains types histologiques. Ils font appels à des immuno-chimiothérapies toujours plus performantes. Dans tous les cas la collaboration entre gastroentérologues, hématologues radiothérapeutes et anatomopathologistes reste la condition du meilleur pronostic de ces lymphomes digestifs (Ruskoné-fourmestaux, 2018).

10.2. DIAGNOSTIC - CLASSIFICATIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES

10.2.1. Le diagnostic de lymphome est fait et confirmé par relecture d'experts :

- sur des biopsies endoscopiques, plus rarement lors d'une intervention chirurgicale en urgence pour hémorragie digestive ou occlusion (localisation grêlique) (Fischbach, 2008) ;
- les biopsies doivent être multiples (10 à 20) et réalisées en zone tumorale mais aussi non tumorale (pour l'estomac, de l'antré et du corps gastrique : recherche d'*H. pylori* et de lésions associées telles qu'une atrophie et une métaplasie intestinale, voire une dysplasie) ;
- Les biopsies doivent être fixées dans du formol pour étude histologique, immuno-histochimique et de biologie moléculaire ;
- la congélation n'est pas utile au diagnostic mais peut être recommandée de principe dans le cadre d'études protocolaires.

Pour les formes gastriques la recherche de *H. pylori* est systématique : chaque méthode donne une information et a un but différent :

- diagnostique : en **histologie** par coloration de Giemsa ou crésyl violet voire par immunohistochimie avec l'anticorps anti-*H. pylori* ;
- la **culture** avec antibiogramme, est recommandée surtout après échec d'un traitement de première ligne, par un laboratoire de référence après envoi sur milieu de transport Portagerm® en flacon isotherme à 4°C ;
- surtout en l'absence de *H. pylori* à l'histologie : la **sérologie** est systématique pour déterminer le statut *H. pylori*;
- après la fin du traitement (4 à 6 semaines) : le **test respiratoire** à l'urée marquée au carbone 13 est utile pour affirmer la disparition de la bactérie;
- des méthodes moléculaires (en particulier PCR en temps réel) peu utilisées en routine ont d'excellentes sensibilité et spécificité et permettent aussi de détecter des mutations de *H. pylori* associées avec des résistances aux macrolides. Elles ne nécessitent pas de précautions spécifiques de transport. Cependant, il n'y a pas eu de larges études testant la PCR chez les patients avec lymphomes du MALT avec seulement quelques cas rapportés (Franco, 2005).

Le statut *H. pylori* positif est défini comme une histologie positive et/ou une sérologie positive (Lehours, 2003). Les tests directs sont faits à distance de tout traitement antibiotique (au moins 4 – 6 semaines) et après arrêt des IPP (au moins 2 semaines).

10.2.2. Classifications anatomo-pathologiques (Annexe I) :

Les différents types de lymphomes primitifs du tube digestif ont été répertoriés par Isaacson (Isaacson, 2005) ; et doivent être classés selon la dernière classification OMS 2016 (Swerdlow, 2016) (**Annexe Ia**). Elle tient compte de l'origine cellulaire de la prolifération déterminée sur des critères morphologiques et immuno-histochimiques.

Il s'agit de lymphomes B dans 90 % des cas, rarement de lymphomes T. La plupart des lymphomes primitifs digestifs sont issus du MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) dans l'estomac et l'intestin grêle. Dans les pays occidentaux, les lymphomes gastriques sont les plus fréquents. Il s'agit alors soit de lymphomes extra-ganglionnaires de la zone marginale ou appelés lymphome de MALT, proliférations à petites cellules B, soit de lymphomes à grandes cellules B, rarement par transformation des précédents, généralement *de novo*. Dans l'intestin, toutes les variétés de LNH peuvent se rencontrer : en particulier lymphomes diffus à grandes cellules B, folliculaires, de Burkitt, lymphome à cellules du manteau, lymphome T de différentes sous-classifications.

Pour les lymphomes gastriques extra-ganglionnaires de la zone marginale du MALT (dits lymphomes gastriques de MALT), le score de Wotherspoon n'est plus utilisé. En revanche après éradication de *H. pylori* et pour le suivi, les résultats anatomopathologiques sont donnés selon le score du GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (Copie-Bergman, 2003) (**Annexe Ib**).

Compte-tenu des implications pronostiques et thérapeutiques, le sous-type histologique du lymphome doit être établi avec précision. **Un avis auprès d'anatomopathologistes de référence est recommandé pour tous les types de lymphomes afin de confirmer le diagnostic (relecture des lames et techniques complémentaires par groupes d'experts des études en cours ou réseau LYMPHOPATH de l'INCa)** (Ruskoné-Fourmestraux, 2011).

La recherche de clonalité B, est peu utile mais peut orienter le diagnostic de lymphome B dans les cas difficiles.

La recherche de la translocation t(11;18) pour les lymphomes de la zone marginale du MALT est recommandée. Elle est réalisée par technique de FISH à partir de matériel biopsique fixé en formol (Dreyling, 2013). Au niveau gastrique, elle est présente dans 30 % des cas et elle est associée à la persistance du lymphome après éradication de *H. pylori* (Liu, 2002) et à la résistance aux alkylants tel que le chloraminophène (Levy, 2010). Mais en contrepartie, les cas t(11 ;18) négatifs ne sont pas susceptibles de se transformer en lymphome à grandes cellules B.

10.3. BILAN D'EXTENSION : EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES - STADE CLINIQUE

Pour les examens de référence ce bilan est globalement le même quel que soit le type histologique et le siège du lymphome (**accord d'experts**) (Ruskoné-Fourmestraux, 2011, Zucca, 2013).

10.3.1. Explorations pré-thérapeutiques

Clinique

- État général OMS
- Signes généraux
- Examen : aires ganglionnaires, foie, rate, examen ORL

Biologique

REFERENCES

- Hémogramme
- Électrophorèse et immuno-fixation des protides sanguins
- LDH, beta2-microglobuline,
- Sérologies HIV, hépatites B et C.

OPTIONS (selon le type de lymphome) :

- Sérologie *H. pylori* (lymphomes gastriques et surtout si histologie négative pour la bactérie) (Lehours, 2003)
- Biologie hépatique
- Uricémie
- Anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase (lymphomes T) + sérologie EBV et HLTv1 pour les T
- Recherche dans le sang d'une sous-population lymphoïde monotypique, par cytométrie de flux si hyperlymphocytose.

Endoscopique

REFERENCES :

- Œso-gastro-duodénoscopie et iléo-coloscopie avec biopsies systématiques même en l'absence de lésion macroscopique (Fischbach, 2008) ;
- Écho-endoscopie pour les localisations gastriques de MALT : intérêt pronostique lors du diagnostic et rarement pour le suivi si traitement médical (Fischbach, 2002, Levy, 1997, Palazzo, 1993, Ruskoné-Fourmestreaux, 2001).

OPTIONS (intérêt discutable ou selon le type de lymphome) :

- Entéro-IRM ou entéro-scanner voire entéroscopie si biopsies grêliques nécessaires au diagnostic (éventualité rare) ;
- Vidéocapsule, rarement utile (Flieger, 2005) ;
- Écho-endoscopie (autre l'estomac) éventuellement pour les rares localisations œsophagiennes ou rectales.

Autres explorations

REFERENCES :

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- Scanner et/ou endoscopie du cavum et biopsies en cas de doute à l'examen ORL ou si symptomatologie ORL.

OPTIONS (intérêt discutable ou selon le type de lymphome) :

- **Biopsie ostéomédullaire** : optionnelle pour certains types de lymphomes (folliculaires, du manteau par exemple), elle est devenue aussi optionnelle pour les lymphomes de MALT gastrique et non recommandée pour les lymphomes à grandes cellules B où le TEP scanner est plus performant pour détecter un envahissement médullaire (Cheson, 2014).

- TEP scanner au 18-FDG : avant traitement pour évaluer l'extension du lymphome (lymphome folliculaire B, du manteau et diffus à grandes cellules B) et pendant ou après traitement, pour déterminer la chimio-sensibilité du lymphome, en particulier les lymphomes diffus à grandes cellules B ; Il n'est pas recommandé dans le lymphome de MALT où cet examen est en cours d'évaluation. En cas d'hyperfixation importante, l'hypothèse d'une transformation en lymphome à grandes cellules B devra être envisagée (Song, 2011, Treglia, 2015).
- Étude du LCR (avec cytocentrifugation) pour les lymphomes à fort risque d'atteinte ou de rechute au niveau du système nerveux central (haut degré de malignité ou forte masse tumorale ou sous-type histologique Burkitt)
- ECG et étude de la fonction myocardique : fraction d'éjection ventriculaire ou échographie cardiaque si anthracyclines envisagées pour les lymphomes de haut degré de malignité.

10.3.2. Stade clinique (Annexe II)

Donné selon la "classification" d'Ann Arbor modifiée par Musshoff, il rend compte des résultats du bilan d'extension (Musshoff, 1977) (**Annexe IIa**). Certains lymphomes primitifs digestifs sont localisés (70 % des cas) : on identifie le stade IE (atteinte pariétale digestive) ou de stade IIE1 (atteinte ganglionnaire para-tumorale) ou IIE2 (atteinte ganglionnaire à distance rares et de plus mauvais pronostic). D'autres classifications spécifiques des localisations digestives sont utilisées en particulier celle du groupe EGILS inspirée de la classification TNM (Paris staging system) (Ruskoné-Fourmestiaux, 2003). Elle est utile pour les localisations gastriques explorées par écho-endoscopie afin de codifier l'atteinte pariétale (**Annexe IIb**).

Outre le stade clinique, d'autres paramètres ont été identifiés dans l'Index pronostique 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, de l'état général OMS, du taux de LDH et du nombre d'atteintes extra ganglionnaires. Cet index peut être adapté pour les lymphomes digestifs à grandes cellules en sachant que la majorité des LNH gastriques à grandes cellules B seront classés comme étant de bon pronostic car ils sont le plus souvent localisés, avec un état général OMS bon et un taux de LDH normal (Fischbach, 2000, Ruskoné-Fourmestiaux, 1993).

10.4. PRESENTATION et TRAITEMENTS

10.4.1. Lymphomes B gastriques

10.4.1.1. Lymphomes de la zone marginale du MALT (à petites cellules B dits de faible malignité), sont généralement localisés.

REFERENCES TRAITEMENT (*accord d'experts*, recommandations EGILS : Ruskoné-Fourmestiaux, 2011, ESMO : Dreyling, 2013 et Zucca, 2020)

- **Éradication de *H. pylori*** : en principe réservée aux lymphomes de statut *H. pylori* positif (histologie et/ou sérologie positive), mais conseillée même si le statut *H. pylori* est négatif (Park, 2010 , Raderer, 2006). Quant au choix du traitement, on peut se référer aux dernières recommandations de Maastricht (Malfertheiner et al, 2017), GUT 2017 et 2022 en révision). L'option optimale est de proposer un traitement guidé par une étude de sensibilité en particulier à la Clarithromycine par méthode moléculaire (PCR en temps réel) ou bien culture et antibiogramme, permettant de prescrire une triple thérapie optimisée à base de clarithromycine (Amoxicilline 50 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises + clarithromycine 2 x 500 mg/j + oesoméprazole 3 x 40 mg/j pendant 14 jours). Toutefois, si cette étude ne peut pas être réalisée, on peut proposer un traitement "probabiliste". En France, compte-tenu du taux de résistance à la clarithromycine importante, en première ligne un traitement utilisant la quadruple thérapie contenant du bismuth (Oméprazole 2 x 20 mg/jour + PYLERA® pendant 10 jours) devrait être proposé. En cas de persistance de la bactérie, une seconde ligne devrait être absolument guidée par le résultat de l'étude de la sensibilité aux antibiotiques réalisée de préférence après culture de *H. pylori* et antibiogramme « classique » afin d'obtenir aussi la sensibilité à la lévofloxacine (Malfertheiner et al GUT 2022, en révision).

➤ **Contrôle 6 semaines après la fin du traitement vérifiant l'éradication de *H. pylori* (test respiratoire à l'urée C13 : Helikit® ou Infai®) et l'absence de progression endoscopique du lymphome.**

➤ **Suivi endoscopique (multiples biopsies sur zones cicatricielles) tous les 4 à 6 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois la deuxième année puis une fois par an pendant au moins 5 ans puis selon ou non l'existence de métaplasie ou dysplasie (avis d'expert).**

➤ **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** (Copie-Bergman, 2013) (**Annexe I**) :

- 1- La disparition de l'infiltration tumorale (*Complete response* : CR) ou la persistance de quelques agrégats de lymphocytes dans le chorion (*probable minimal residual disease* : pMRD) sont considérées comme signant une rémission clinique complète du lymphome gastrique initialement localisé.
- 2- La persistance d'une infiltration du chorion par des lymphocytes, sans lésion lympho-épithéliale (*responding residual disease* : rRD) est considérée comme une réponse partielle.
- 3- L'absence de changement par rapport aux prélèvements initiaux (*no change* : NC) est considérée comme une non-réponse au traitement.

Les séries publiées rapportent des taux de rémission variables 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 par écho-endoscopie) et de statut *H. pylori* positif : (Fischbach, 2000, Ruskoné-Fourmestiaux, 2001, Janssen 2009, Zullo, 2010). Une translocation t(11;18) dans les cellules tumorales s'accompagne d'une résistance du lymphome à l'éradication de *H. pylori* (Liu, 2002).

La réponse tumorale peut être lente, nécessitant un suivi jusqu'à 24 mois avant de discuter une stratégie alternative (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 endoscopiques successifs négatifs (accord d'experts ; voir recommandations du Groupe Européen, EGILS) (Ruskoné-Fourmestraux, 2011).

A 18 mois ou 2 ans voire plus, persiste parfois une maladie dite résiduelle lymphomateuse microscopique (absence de lésions endoscopiques) définie histologiquement par quelques îlots lymphoïdes pathologiques, dont on ne connaît pas le devenir (Fischbach, 2007). Dans ces cas la **poursuite de la surveillance** peut être préférée à un traitement alternatif oncologique (Ruskoné-Fourmestraux, 2011). Dans tous les cas la **classification anatomopathologique du GELA** doit permettre à l'avenir de mieux codifier pour le clinicien la régression ou non du lymphome.

Le recul actuel pour les premiers patients mis en rémission est de 30 ans, si la régression a bien été évaluée, les « vraies » rechutes sont très rares mais précoces (2 ans), et il en est de même des transformations ou disséminations comme le rapporte l'étude de Zullo et al. regroupant les résultats de 32 séries publiées (1271 cas de lymphomes gastriques traités par antibiotiques) (Zullo, 2010).

- **Traitements en cas de non-régression du lymphome après éradication de *H. pylori* :**

La chirurgie depuis l'ère de *H. pylori* n'est proposée qu'en cas de perforation ou d'hémorragie non contrôlée en endoscopie ce qui est extrêmement rare.

La radiothérapie ou la chimiothérapie ont été proposées en cas de non régression après l'éradication de *H. pylori* (grosse masse tumorale, non régression des lésions endoscopiques, infiltrat lymphomateux persistant après 24 mois de suivi) ou dans les formes au statut *H. pylori* négatif ou translocation t(11;18) positive qui *a priori* ne régresseront pas après antibiothérapie.

- **Radiothérapie (voir protocole, Annexe III) :**

Les LNH de faible malignité à petites cellules sont sensibles à de faibles doses de radiothérapie. Pour les lymphomes gastriques de MALT généralement localisés, la radiothérapie exclusive en cas d'échec du traitement antibiotique donne de très bons résultats sans effets secondaires à long terme : les premiers résultats publiés sur des séries essentiellement rétrospectives concernent des effectifs limités (n= 6 à 20 lymphomes gastriques du MALT) avec un taux de rémission complète de 96 à 100 % pour une médiane de suivi entre 1,3 et 4,1 ans (Zullo bis, 2010, Gobbi, 2009, Tomita, 2009, Tsang, 2003, Vrieling, 2008, Wirth, 2013). Cette grande efficacité de la radiothérapie a été retrouvée dans la plupart des études publiées ces dernières années (Ruskoné-Fourmestraux, 2015, Nam, 2014, Schmelz, 2019, Quéro, 2021).

Les excellents résultats et l'innocuité de la radiothérapie à dose modérée (30 Gy), ont été confirmés dans l'étude prospective française du GELD/FFCD avec un suivi à long terme (médiane de 4,9 ans) chez 53 patients avec un taux de réponse de 98

% et une survie globale liée au lymphome de 94 % (Ruskoné-Fourmestreaux, 2015).

La radiothérapie est donc le traitement de choix pour les lymphomes gastriques du MALT localisés après échec du traitement par éradication de *H. pylori*. La dose recommandée en radiothérapie conformationnelle est de 30 à 30,6 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 (Grade B ; Annexe III) (Wirth 2020, Quero 2021).

➤ **Chimiothérapie et immunothérapie (voir protocoles, Annexe IV) :**

La chimiothérapie a été évaluée surtout pour les lymphomes de la zone marginale extra-ganglionnaires disséminés, plus rarement pour les lymphomes de MALT gastriques localisés (Levy, 2010).

L'association rituximab et chlorambucil s'est révélée supérieure au chlorambucil en monothérapie et au rituximab en monothérapie dans un essai de phase III de 401 patients présentant un lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale (ZM) toutes localisations, localisé ou disséminé (Zucca, 2013) concernant le taux de réponse (80 % vs 62 % vs 55 %, respectivement) et le taux de survie sans progression à 5 ans (72 % vs 59 % vs 58 %). Cette différence de résultats était retrouvée dans les sous-groupes de patients, en particulier dans le sous-groupe des lymphomes de MALT gastriques (Grade B ; Annexe IV).

Une association rituximab et bendamustine a été récemment rapportée comme efficace sur un traitement qui peut être court, 4 cures seulement, pour les patients en réponse complète après 3 cures (Salar, 2017).

Une polychimiothérapie contenant des anthracyclines est à garder en cas de transformation histologique en lymphome agressif et n'est pas justifiée en première ligne (Thieblemont, 2005).

Certaines complications à long terme des chimiothérapies dans les lymphomes indolents ont été rapportées, notamment une augmentation significative des cancers secondaires (Sacchi, 2008). Elles incitent à considérer en RCP les indications de ces traitements systémiques en regard du caractère indolent de ces lymphomes du MALT gastriques et de leur caractère le plus souvent localisé.

Le traitement d'entretien par rituximab avec une perfusion de 375 mg/m² tous les 2 mois durant 2 ans a démontré un bénéfice après obtention d'une rémission initiale, seulement dans les lymphomes ganglionnaires folliculaires (Salles, 2011). Pour les autres lymphomes indolents, comme ceux de type MALT, ce traitement d'entretien **n'est pas recommandé** et est actuellement en cours d'évaluation dans les lymphomes de la zone marginale extra-ganglionnaire toutes localisations (Essai IELSG 38, phase II).

OPTION

- **Enfin l'option surveillance seule après antibiotiques peut être envisagée (maladie dite résiduelle lymphomateuse microscopique, absence de lésions endoscopiques, patient âgé, terrain) (avis d'expert)** (Fischbach, 2007).

10.4.1.2. Lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL)

REFERENCE (protocole Annexe IV) :

Chimiothérapie R-CHOP associant le rituximab au CHOP (doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone (pour 6 ou 8 cycles toutes les 3 semaines (Raderer, 2002).

L'éradication de *H. pylori* est systématique en vue de traiter l'éventuelle prolifération à petites cellules de type MALT associée.

Il a été démontré dans les lymphomes ganglionnaires (mais jamais dans des études de lymphomes gastriques seuls), que l'association du rituximab à la chimiothérapie (protocole « R-CHOP ») entraîne une survie supérieure comparée au CHOP seul (Coiffier, 2002).

OPTIONS :

Chez le sujet jeune présentant un lymphome à masse tumorale importante et disséminé (stade IV, LDH élevées), éventualité rare dans les LNH gastriques, discuter avec les hématologues l'indication d'une intensification de la chimiothérapie sous couvert d'une auto-greffe de cellules souches (Grade A pour les LNH de ce type histologique). Pas d'indication de radiothérapie dans les lymphomes DLBCL digestifs.

10.4.2. Lymphomes B intestinaux

Différentes formes fonction de leur origine cellulaire peuvent être rencontrées. Elles ont des pronostics et donc des traitements très différents (Ruskoné-fourmestaux, 2017, Matysiak-Budnik, 2013, Kim, 2011, Salar, 2006).

10.4.2.1. Lymphomes diffus à grandes cellules B

Les plus fréquents des lymphomes agressifs, ils sont traités par chimiothérapie associée au rituximab, comme les lymphomes à grandes cellules B d'autres localisations. Le schéma et la durée du traitement dépendent de l'analyse pronostique initiale (cf supra LNH estomac).

La seule indication de la chirurgie est en cas de complication inaugurale. Elle est alors suivie d'une chimiothérapie adjuvante (4 cures de R- CHOP ; annexe IV) (accord d'experts) (Raderer, 2002, Ruskoné-Fourmestaux, 1993).

10.4.2.2. Lymphomes à cellules du manteau

Il s'agit d'un lymphome à petites cellules B agressif, représentant environ 3 à 5 % des lymphomes primitifs du tube digestif. Il peut se présenter sous la forme de multiples polypes muqueux (polypose lymphomateuse, plus fréquemment dans l'intestin grêle et le côlon. Dans l'estomac il s'agit de larges plis cérébriformes). Ces lymphomes sont souvent disséminés avec atteinte multifocale de plusieurs segments du tube digestif. Des localisations ganglionnaires, médullaire voire sanguine sont fréquentes. Ils sont caractérisés par une chimiorésistance relative et une évolution péjorative après chimiothérapie à doses conventionnelles (Ruskoné-Fourmestaux 2010, Ruskoné-Fourmestaux, 1997, Dreyling, 2013, Zucca, 2013).

Actuellement, le pronostic a en a été bien amélioré avec une probabilité de survie à 5 ans de 59%. Les sujets les plus jeunes (moins de 65 ans) relèvent d'un traitement d'induction de type R-DHAX (P ou C), suivi d'une consolidation par intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et d'un traitement d'entretien par rituximab durant 2 ans. La prise en charge se fait dans les services d'hématologie.

Chez les sujets de plus de 65 ans et moins de 80 ans, un traitement par R-CHOP avec entretien par Rituximab sur au moins 2 ans est la recommandation actuelle (Kluin-Nelemans, 2011, Dreyling, 2013) (Grade B).

D'autres traitements avec les associations R-bendamustine, RBVD (rituximab, bendamustine, velcade dexaméthasone) ont démontré une efficacité chez les patients non éligibles au traitement intensif. Mais le plus remarquable depuis fin 2014, est l'efficacité de l'ibrutinib, inhibiteur d'une tyrosine kinsase, la bruton tyrosine kinase, sur la voie de signalisation du récepteur B.

Certains essais thérapeutiques associant les inhibiteurs de Bruton-tyrosine kinase (BTKi), associés aux AC anti-CD20, tel que le rituximab ont été évalués en première ligne thérapeutique ou sont en cours d'évaluation combinés aux anti-BCL2 (vénétoclax) (Giné, 2022). Ces traitements « chemo-free », très bien tolérés, vont révolutionner la prise en charge des lymphomes à cellules du manteau dans un très proche avenir.

10.4.2.3. Lymphomes intestinaux extra-ganglionnaires de la zone marginale du MALT (faible degré de malignité)

A la différence des lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT, ceux localisés dans l'intestin sont rares et leur prise en charge n'est pas consensuelle.

Dans les formes localisées, l'abstention thérapeutique peut se justifier (avis d'expert).

Dans les autres cas, le traitement de référence est une association rituximab et alkylant (chlorambucil), ou un traitement par R-bendamustine, 4 cycles si réponse complète à 3 cycles. L'association R-CHOP doit être réservée en cas de suspicion de transformation.

La radiothérapie est inenvisageable du fait de la mobilité intestinale.

10.4.2.4. Lymphomes folliculaires

Les lymphomes folliculaires primitifs du tube digestif représentent environ 5 à 10 % des lymphomes primitifs du tube digestif. La moitié des cas survient dans la deuxième partie du duodénum et correspondent à une entité distincte de la classification OMS : lymphome folliculaire de type duodénal (*duodenal-type follicular lymphoma*) de découverte souvent fortuite.

Les lymphomes folliculaires développés ailleurs dans le tube digestif, en général l'intestin grêle ou le côlon sont appelés lymphomes folliculaires primitifs intestinaux

(Damaj, 2003, Kodama, 2005, Misdraji, 2011, Matysiak-Budnik, 2022). Ceux-ci se traduisent par des lésions tumorales plus importantes (car de diagnostic plus tardif que les localisations duodénales), pouvant être responsables de saignement ou d'obstruction. Il est nécessaire de réaliser un bilan d'extension pour différencier un lymphome folliculaire primitif intestinal d'une localisation digestive d'un lymphome folliculaire systémique.

abstention thérapeutique initiale est justifiée dans les formes asymptomatiques de faible masse tumorale (critère GELF= groupe d'étude des lymphomes folliculaires) souvent de type duodénal, à l'instar des formes ganglionnaires des lymphomes folliculaires, quel que soit l'âge du patient (Brice, 1997).

dans les formes symptomatiques et/ou forte masse tumorale : (critère GELF), le traitement de référence repose sur l'association d'une chimiothérapie par CVP ou CHOP associée au rituximab avec un traitement d'entretien par rituximab de 375 mg/m² tous les 2 mois durant 2 ans (forme la plus utilisée de ce traitement d'entretien) (Zucca, 2013).

10.4.2.5. Lymphomes de Burkitt

Ces lymphomes sont observés chez les enfants et les adultes jeunes ; les présentations digestives notamment iléo-caecales ne sont pas rares.

La chimiothérapie première intensive en service d'hématologie spécialisé est une urgence thérapeutique (Patte, 2007), incluant un traitement intrathécal prophylactique, et adaptées aux facteurs pronostiques initiaux entraînent un taux de guérison élevé. Elles comprennent une anthracycline, du cyclophosphamide, du méthotrexate à fortes doses et de la cytarabine.

Pas d'indication de chirurgie, sauf pour une intervention en urgence en cas de complication.

10.4.2.6. IPSID - maladie des chaînes alpha (M-Ca)

La M-Ca décrite chez les patients jeunes vivant autour du bassin méditerranéen, a vu sa prévalence diminuée au point qu'elle a quasi disparu dans les pays occidentaux. Il s'agit d'un lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du MALT atteignant le système IgA-exocrine des muqueuses (Rambaud, 1994, Rambaud, 1989). Une étude a mis en évidence le rôle pathogène de *Campylobacter jejuni* dans la prolifération tumorale (Lecuit, 2004). Le lymphome se localise principalement au grêle et aux ganglions mésentériques, mais peut toucher l'estomac, le recto-côlon, les ganglions abdominaux plus distaux et périphériques, l'anneau de Waldeyer, la moelle osseuse et les autres organes.

La maladie évolue d'un stade plasmocytaire de faible degré de malignité (stade A), puis stade intermédiaire B et à un stade immunoblastique de haut degré de malignité (stade C). Surtout, plusieurs grades de malignité peuvent être observés au même moment d'un site à l'autre. Aussi, un bilan d'extension exhaustif doit-il être réalisé.

Les indications thérapeutiques tiennent compte de l'âge et de l'état général tant à cause de la malabsorption/entéropathie exsudative que de la tumeur elle-même. Selon

les cas, une diététique appropriée, une nutrition entérale ou parentérale est nécessaire. Des carences spécifiques (fer, folates, calcium, magnésium, oligo-éléments, vitamines ...) seront corrigées. Le traitement antibiotique et antiparasitaire est systématique.

Les traitements sont fonction du grade de malignité (définitions propres à la M-Ca) :

- Les patients avec lésions au stade A limitées au tractus gastro-intestinal et aux ganglions satellites sont traités par antibiothérapie orale, macrolide ou cycline, associée pendant 1 mois au métronidazole-(39 % de rémission complète sur 28 traités) (Rambaud, 1994, Rambaud, 1989).
- Les patients n'ayant pas répondu aux antibiotiques et ceux avec les stades B et C de type R-CHOP si l'état nutritionnel et digestif le permet. Certains patients ont bénéficié d'une intensification avec autogreffe de cellules souches (avis d'expert) mais d'efficacité discutée.

10.4.3. Lymphomes T intestinaux

10.4.3. 1. classifications (annexe I)

Les lymphomes digestifs T sont rares, représentant moins de 1 % des LNH. Le caractère pronostique péjoratif du phénotype T est établi (Gisselbrecht, 1998) et conduit à évaluer des approches thérapeutiques alternes. On distingue (Annexe I) :

- les localisations intestinales des lymphomes T viro-induits (liés à HTLV1 ou à EBV comme les lymphomes nasaux T ou NKT) ;
- les lymphomes associés aux déficits immunitaires, les lymphomes NK et T indolents comme les lymphomes T CD4+ du chorion (Malamut, 2014) ;
- les MEITL (monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL)) fréquents en Asie et
- les lymphomes T associés aux entéropathies (EATL), en particulier ceux associés à la maladie cœliaque qui sont rares, inférieur à 3/100 000 habitants par an, (Askling, 2002) mais graves et doivent être recherchés en cas de résistance au régime sans gluten. On distingue :
 - la sprue réfractaire coeliaque clonale, dite de type II (SR II) par opposition au type I qui est bénin et non clonal. La SR II est considérée comme un lymphome de faible degré de malignité, intra-épithélial, associé à la maladie cœliaque et est caractérisée par une expansion de petits lymphocytes intraépithéliaux (LIE) de phénotype anormal (absence d'expression en surface du complexe CD3-récepteur T en cytométrie de flux, mais présence de CD3 en intracellulaire en immunohistochimie et CD8- , CD103+) (Cellier, 2000, Cellier, 1998).
 - La transformation des SR II en EATL est de 30 à 50 % des cas dans les 5 ans qui suivent le diagnostic et le pronostic des EATL est encore plus sombre avec une survie ne dépassant pas 20 % à 5 ans (Malamut, 2009).

10.4.3. 2. Diagnostic

L'EATL peut être diagnostiqué au cours d'une urgence chirurgicale et révéler la maladie cœliaque. A l'inverse, lorsque la maladie cœliaque ou la SR II est connue, le lymphome doit être recherché devant une résistance au régime sans gluten ou

l'apparition d'une fièvre et son diagnostic peut être difficile. Il repose sur l'entéroscopie, la tomодensitométrie thoraco-abdominale, le TEP-scan voire la laparotomie ou laparoscopie exploratrice. Les biopsies nécessitent notamment des études immuno-histochimiques, phénotypiques (cytométrie de flux) et de biologie moléculaire (PCR Multiplex) spécialisées (Malamut 2012).

10.4.3.3. Traitements

Le but consiste à guérir les patients avec SRIL et à prévenir l'apparition d'un EATL. Le traitement de première intention de la SRIL repose sur l'open capsule budesonide. Un essai de thérapie ciblée par l'utilisation d'anticorps anti-IL15 s'est révélé décevant mais un essai actuel de phase II a lieu aux Pays bas avec le tofacitinib inhibiteur de JAK (clinicaltrialsregister.eu, NTR 7529; EudraCT 2018-001678-10).

Comme plus de 80% des EATL expriment le CD30 (Malamut 2013), un essai thérapeutique de phase II utilisant un anticorps anti-CD30 (Brentuximab) couplé à la chimiothérapie est en cours, coordonné par les hématologues David Sibon et Olivier Hermine (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03217643).

10.4.4. Etudes cliniques et observatoires pour les lymphomes gastro-intestinaux B et T

La diversité des formes anatomo-cliniques et leur rareté nécessitent une concertation entre cliniciens, biologistes et anatomopathologistes.

GASTRO-ENTEROLOGIE

Observatoire du GELD pour les lymphomes gastro-intestinaux : Coordination Gastro-entérologie : Pr Tamara Matysiak-Budnik, IMAD, Hôtel Dieu, CHU de Nantes. tamara.matysiakbudnik@chu-nantes.fr + 33 (0)2 40 08 31 51 . Référent conseil : Dr Agnès Ruskoné-Fourmestraux (FFCD), aruskonefourmestraux@gmail.com

Contacts : Hôpital Saint Antoine , Aphp : gastro-entérologie cecilia.landman@aphp.fr; isabelle.nion-larmurier@aphp.fr . Anatomo-pathologie: Dr Adrien Pécriaux, adrien.pecriaux@aphp.fr; Pascale Cervera, biologie moléculaire, pascale.cervera@aphp.fr). Radiothérapie, hôpital St Louis, Paris : Pr Laurent QUERO, laurent.quero@aphp.fr.

HEMATOLOGIE Essais cliniques rejoignant les protocoles hématologiques :

- **Les lymphomes à grandes cellules B** : 1/ en 1^{ère} ligne : RCHOP associé aux anticorps bispécifiques (antiCD20-antiCD3) ou RCHOP associé au polatuzumab vedotin (anti-CD79)+ venetoclax (anti-BCL2); 2/ en rechute, CAR T-cells antiCD19 ; Anticorps bispécifiques (antiCD20-antiCD3)

- **Les lymphomes de MALT réfractaire au traitement antibiotique option traitement systémique hématologie** : 1/ en 1^{ère} ligne thérapeutique : Rituximab-Ibrutinib (BTK inhibiteur) (Essai MALIBU); 2/ En rechute : Rituximab-IMiD (Lenalidomide ou iberdomide), Association BTK inhibiteur et inhibiteur MALT1 (Essai LYM1002).

- **Les lymphomes du manteau** : 1/ en 1^{ère} ligne thérapeutique : Rituximab(ou obinutuzamb) + Ibrutinib (BTK inhibiteur)+ venetoclax (anti-BCL2); 2/ en rechute :CAR T-cells

- **Les lymphomes folliculaires 2** : en rechute : anticorps bispécifiques (antiCD20-antiCD3) + lenalidomide ; CAR T-cells

- **Les lymphomes T** : en rechute : GEMOX+ anticorps anti-KIR3DL2 ; inhibiteur épigénétique : valmetostat tosylate

Contacts : Pr. C. Thieblemont, Hôpital Saint-Louis, service d'hémo-oncologie, Paris. Représentant LYSA : e-mail catherine.thieblemont@aphp.fr. et Dr Bommier, come.bommier@aphp.fr

LYMPHOMES T intestinaux

Observatoire du Groupe CELAC (Centre Expert national des Lymphomes Associés à la maladie Coeliaque) : Pr Christophe Cellier, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, christophe.cellier@aphp.fr; Pr Georgia Malamut, Hôpital Cochin Paris, georgia.malamut@aphp.fr.

- Recherche physiopathogénique sur les sprues réfractaires et lymphomes T intestinaux est réalisée dans le laboratoire d'immunité de l'institut Imagine à Paris (Inserm U1163- Nadine Cerf-Bensussan-Georgia Malamut). Le but des recherches actuelles est d'isoler des cibles thérapeutiques comme les mutations somatiques acquises au sein de la voie JAK3-STAT1 par les cellules lymphomateuses par TNGS.

10.5. SURVEILLANCE.

10.5.1. Après immuno-chimiothérapie ou 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 (dont LDH, bêta 2 microglobulinémie, biologie hépatique) et éventuellement selon le type de lymphome et sa localisation un scanner abdomino-thoracique et un contrôle endoscopique du site principal initialement atteint.

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

1. Haut degré de malignité : surveillance clinique tous les 3 mois durant la 1^{ère} année puis tous les 6 mois la 2^{ème} année, puis 1 fois par an, avec examen clinique, endoscopique et taux de LDH ; durée du suivi : 5-10 ans (avis d'expert). Aucun examen d'imagerie ni par scanner ni par FDG-PET scan n'est recommandé. La fréquence optimale des contrôles endoscopiques est indéterminée.

2. Faible degré de malignité : risque de rechute permanent (LNH folliculaires) d'où surveillance régulière au long cours et examens complémentaires orientés par les signes cliniques.

Pour les lymphomes de la zone marginale du MALT après éradication de *H. pylori*, il a été proposé une surveillance clinique et endoscopique, annuelle pendant au moins 10 ans. Cependant la surveillance à partir de 5 ans peut être espacée en sachant aussi que rien n'est codifié (Ruskoné-Fourmestraux, 2011). La surveillance de l'estomac laissé en place est d'autant plus importante qu'il existe une dysplasie ou métaplasie sur les biopsies, en effet des cas d'adénocarcinomes gastriques ont été signalés au cours du suivi des lymphomes guéris (Fischbach, 2007 ; Zullo, 2010 ; Copie-Bergman, 2005). L'étude épidémiologique des Hollandais de Capelle et al. a retrouvé multiplié par 6 le risque de survenue d'un adénocarcinome gastrique par rapport à une population générale chez les patients avec antécédents de lymphomes gastriques quel que soit le traitement (Capelle, 2008).

10.6. TRAITEMENT DES RECIDIVES

Pour les lymphomes de la zone marginale du MALT de l'estomac, les récidives sont exceptionnelles, il s'agirait plutôt de formes ayant incomplètement régressé. Elles doivent faire évoquer en premier lieu un échec de l'éradication de *H. pylori*. Dans le cas contraire proposer un nouveau traitement alternatif différent du premier voire une surveillance.

Dans les autres localisations et sous-types histologiques, elles sont de mauvais pronostic. Ces patients doivent être pris en charge en milieu hématologique. Les chimiothérapies de rattrapage reposent sur des protocoles associant platine, étoposide, aracytine à fortes doses ou ifosfamide et étoposide. Chez les sujets jeunes répondeurs, il est licite d'envisager en milieu hématologique une intensification avec réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues (« autogreffe »).

10.7. ANNEXE I – CLASSIFICATIONS HISTOPATHOLOGIQUES

Ia- Différents types de lymphomes gastro-intestinaux selon la classification OMS (Swerdlow,2016)

Lymphomes B

- Extra-ganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses : MALT = Mucosa Associated Lymphoïde Tissue dont la Maladie des chaînes lourdes (alpha ...)
- Du manteau
- Lymphome folliculaire de type duodénal
- Diffus à grandes cellules B
- De Burkitt

Lymphomes T

- EATL (associé à une maladie coeliaque , le plus fréquent)
- MEITL (non associé à une maladie coeliaque)
- lymphoproliférations T/NK indolentes du tube digestif

Ib- Score histologique du GELA pour l'évaluation post-thérapeutique des lymphomes gastriques du MALT. D'après Copie-Bergman et al. 2013

Score	Lymphoid infiltrate	LEL	Stroma
CR	Absent or scattered plasma cells and small lymphocytes in LP	Absent	Normal or empty LP and or fibrosis
pMRD	Aggregates of lymphoid cells or lymphoid nodules in the LP/MM and/or SM	Absent	Empty LP and/or fibrosis
rRD	Dense, diffuse or nodular extending around glands in the LP	Focal or absent	Focal empty LP and/or fibrosis
NC	Dense, diffuse or nodular	Present – May be absent	No changes

CR:Complete histological remission. pMRD: Probable minimal residual disease

rRD:Responding residual disease. NC: No change

LP:lamiapropria. MM:muscularismucosa. SM:submucosa. LEL:lymphoepitheliallesions

10.8. ANNEXE II - STADES CLINIQUES DES LYMPHOMES NON-HODGKINIENS

Annexe IIa : Ann Arbor modifiée par Musshoff pour le tube digestif (1977).

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 un ou plusieurs organes extra-ganglionnaires et/ou extra-abdominale +/- atteinte ganglionnaire notamment superficielle associée.

*stade III généralement non rencontré dans les lymphomes digestifs

Annexe IIb : PARIS staging system pour les lymphomes gastro-intestinaux - nouvelle classification adaptée au tube digestif notamment estomac et élaborée par le groupe européen EGILS (*European Gastro-Intestinal Lymphoma Study group*) (Ruskoné-Fourmestreaux, 2003).

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 N0 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 III - RADIOTHERAPIE TECHNIQUE (Ch. Hennequin ; L. Quéro)

Technique d'irradiation

- Patient en décubitus dorsal
- Bras relevés au-dessus de la tête
- Photons X de haute énergie
- L'irradiation devra être réalisée au minimum par radiothérapie conformationnelle conventionnelle (RT3D), idéalement par radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT) ou par radiothérapie en modulation d'intensité volumétrique par arc thérapie (VMAT).
- Le traitement sera réalisé chez un patient avec un estomac vide, donc à distance des repas (>4 heures).

Volumes cibles

- Estomac en totalité, c'est-à-dire du cardia jusqu'à l'antrum incluse (le lymphome gastrique, en particulier ceux de la zone marginale du MALT étant une maladie pluri-focale)
- Aires ganglionnaires péri-gastriques en regard de la petite et de la grande courbure.

Technique

- Malade en position de traitement
- Axes de références définis
- Scanner 4D sans injection IV de produit de contraste: réaliser des coupes tous les 0,5 cm du tiers inférieur de l'œsophage jusqu'à 3 à 5 cm sous la partie inférieure de l'antrum
- 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
- Technique d'irradiation en « *involved site* » selon les recommandations de l'ILROG (Wirth, 2020)
- GTV T (volume tumoral macroscopique tumoral): tumeur gastrique visualisée sur l'imagerie. Le plus souvent, le GTV T n'est pas identifiable.
- GTV N (volume tumoral macroscopique ganglionnaire): adénomégalie(s) loco-régionale(s) identifiées à l'imagerie.

- CTV T (volume cible anatomoclinique tumoral): ensemble de l'épaisseur de la paroi de l'estomac à partir du cardia et en incluant l'ensemble de l'antre, jusqu'au bulbe duodénal.
- CTV N (volume cible anatomoclinique ganglionnaire) : 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 (Kajitani T, 1981, Marescaux J, 1997)
- ITV (volume cible interne) : établi à l'aide du scanner 4D afin de diminuer les marges du fait des mouvements respiratoires.
- PTV (volume cible prévisionnel) : en l'absence de réalisation d'un scanner 4D, on réalisera une marge de 2 cm autour du CTV pour prendre en compte les mouvements de l'estomac provoqués par la respiration. En cas de réalisation d'un scanner 4D, on appliquera une marge de 0,5 cm autour de l'ITV.
- Afin de diminuer les marges dues aux mouvements respiratoires, une irradiation en inspiration profonde bloquée associée à une irradiation guidée par l'image (IGRT) avec la réalisation de CBCT (*Cone Beam Computed Tomography*) durant le traitement sont recommandées par certaines équipes.
- Organes critiques à délinéer : reins, foie, cœur, poumons, moelle épinière, anses intestinales.
- Une dosimétrie 3D avec histogrammes doses-volumes sur le volume cible et chacun des organes à risque seront réalisés.

Doses

- Lymphomes extra-ganglionnaires de la zone marginale du MALT : 30 à 30,6 Gy

Fractionnement 1,8 à 2 Gy/séance ; 5 séances par semaine

Prescription préventive d'un anti-HT3 et d'un inhibiteur de la pompe à protons.

10.10. ANNEXE IV - CHIMIOThERAPIE + RITUXIMAB

➤ Chimiothérapies et Immunothérapie pour les lymphomes non-hodgkiniens de faible malignité à petites cellules :

Protocoles incluant **rituximab**-chlorambucil :

phase d'induction : rituximab (Mabthera®) hebdomadaire 375mg/m² x 4 injections (de S1 à S4) associée à du chlorambucil 6mg/m²/ jour pendant 6 semaines

Evaluation thérapeutique durant la semaine 7 à semaine 8.

consolidation : 4 cures mensuelles comportant chacune une perfusion de rituximab à J1 avec la prise de chlorambucil 6mg/m²/jour pendant 2 semaines tous les mois

Surveillance NFS pour adaptation des doses. Boissons abondantes.

➤ Chimiothérapie + Immunothérapie pour les lymphomes diffus à grandes cellules B dits de haute malignité : 6 à 8 cycles répétés à intervalle de trois semaines

R-CHOP

CYCLOPHOSPHAMIDE 750mg/m² IV J1

DOXORUBICINE 50mg/m² IV J1 (après vérification d'une bonne fonction myocardique)

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

PREDNISONE 60mg/m² po J1 à J5

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

R-Mini CHOP (sujet âgé) :

CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m² IV J1

DOXORUBICINE 25mg/m² IV J1 (après vérification d'une bonne fonction myocardique)

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

PREDNISONE 60mg/m² po J1 à J5

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

Adaptation des doses :

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

En prophylaxie primaire ou secondaire 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.

10.11. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Askling, J., Linet, M., Gridley, G., Halstensen, T.S., Ekstrom, K. & Ekbom, A. (2002) . Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*, 123, 1428-1435.
2. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al (1997). Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *J Clin Oncol*, 15,1110-7.
3. Capelle LG, de Vries AC, Looman CW et al. (2008). Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer*, **44**, 2470-6.
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.*, Sep 20;**32**(27), 3059-68.
5. Cellier, C., Patey, N., Mauvieux, L., Jabri, B., Delabesse, E., Cervoni, J.P., Burtin, M.L., Guy-Grand, D., Bouhnik, Y., Modigliani, R., Barbier, J.P., Macintyre, E., Brousse, N. & Cerf-Bensussan, N. (1998). Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*, 114, 471-481.
6. Cellier, C., Delabesse, E., Helmer, C., Patey, N., Matuchansky, C., Jabri, B., Macintyre, E., Cerf-Bensussan, N. & Brousse, N. (2000) Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*, 356, 203-208.
7. Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., Morel, P., Van Den Neste, E., Salles, G., Gaulard, P., Reyes, F., Lederlin, P. & Gisselbrecht, C. (2002) . CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 346, 235-242.
8. Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, Motta T, Pedrinis E, Pileri SA, et al (2013). Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. *Br J Haematol*, 160(1), 47-52.
9. Copie-Bergman, C., Locher, C., Levy, M., Chaumette, M.T., Haioun, C., Delfau-Larue, M.H., Leroy, K., Gaulard, P. & Delchier, J.C. (2005) Metachronous gastric

MALT lymphoma and early gastric cancer: is residual lymphoma a risk factor for the development of gastric carcinoma? *Ann Oncol*, 16, 1232-1236.

10. Damaj, G., Verkarre, V., Delmer, A., Solal-Celigny, P., Yakoub-Agha, I., Cellier, C., Maurschhauser, F., Bouabdallah, R., Leblond, V., Lefrere, F., Bouscary, D., Audouin, J., Coiffier, B., Varet, B., Molina, T., Brousse, N. & Hermine, O. (2003) Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. *Ann Oncol*, 14, 623-629.
11. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, Kluin-Nelemans JC, Ladetto M, Le Gouill S, Iannitto E, Pileri S, Rodriguez J, Schmitz N, Wotherspoon A, Zinzani P, Zucca E. (2013) ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.*, 2013 Apr;24(4), 857-77.
12. Fischbach, W., Dragosics, B., Kolve-Goebeler, M.E., Ohmann, C., Greiner, A., Yang, Q., Bohm, S., Verreet, P., Horstmann, O., Busch, M., Duhmke, E., Muller-Hermelink, H.K. & Wilms, K. (2000) Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology*, **119**, 1191-1202.
13. Fischbach, W., Goebeler-Kolve, M.E. & Greiner, A. (2002) 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*, **56**, 696-700.
14. Fischbach, W., Goebeler, M.E., Ruskoné-Fourmestiaux, A., Wundisch, T., Neubauer, A., Raderer, M. & Savio, A. (2007) Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut*, **56**, 1685-1687.
15. Fischbach, W. (2008) Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a challenge for endoscopy. *Gastrointest Endosc*, **68**, 632-634.
16. Flieger, D., Keller, R., May, A., Ell, C. & Fischbach, W. (2005) Capsule endoscopy in gastrointestinal lymphomas. *Endoscopy*, **37**, 1174-1180.
17. Franco M, Rugge M, D'Andrea E, Mescoli C, Menin C, Farinati F. (2005) Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*: scratch and win. *Scand J Gastroenterol*, **40**, 115-119.
18. Giné E, de la Cruz F, Jiménez Ubieta A, et al. (2022). Ibrutinib in Combination With

Rituximab for Indolent Clinical Forms of Mantle Cell Lymphoma (IMCL-2015): A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial *J Clin Oncol*. Apr 10;40(11):1196-1205.

19. Gisselbrecht, C. Gaulard, P. Lepage, E et al .(1998) Prognosis significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin lymphomas (GELA). *Blood*,92,76-82.
20. Gobbi, P.G., Corbella, F., Valentino, F., Bergonzi, M., Sangalli, C., Perfetti, V. & Corazza, G.R. (2009) Complete long-term response to radiotherapy of gastric early-stage marginal zone lymphoma resistant to both anti-Helicobacter pylori antibiotics and chemotherapy. *Ann Oncol*,**20**, 465-468.
21. Isaacson, P.G. (2005) Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*,**18**, 57-68.
22. Janssen, J. (2009) The impact of EUS in primary gastric lymphoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*,**23**, 671-678.
23. Kajitani, T. (1981) The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg*, **11**(2),127-139.
24. Kim SJ, Choi CW, Mun YC, et al (2011) Multicenter retrospective analysis of 581 patients with primary intestinal non-hodgkin lymphoma from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL). *BMC Cancer*; 11,321.
25. Koch, P., del Valle, F., Berdel, W.E., Willich, N.A., Reers, B., Hiddemann, W., Grothaus-Pinke, B., Reinartz, G., Brockmann, J., Temmesfeld, A., Schmitz, R., Rube, C., Probst, A., Jaenke, G., Bodenstern, H., Junker, A., Pott, C., Schultze, J., Heinecke, A., Parwaresch, R. & Tiemann, M. (2001) 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*,**19**, 3874-3883.
26. Kluin-Nelemans, H. C., Doorduijn, J. K. (2011) Treatment of elderly patients with mantle cell lymphoma *Semin Hematol*,**48**,208-13
27. Kodama, T., Ohshima, K., Nomura, K., Taniwaki, M., Nakamura, N., Nakamura, S., Kohno, S., Yamamoto, J., Karube, K., Yamasita, Y., Shirakusa, T. & Kikuchi, M. (2005) Lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract, including mantle cell lymphoma, follicular lymphoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Histopathology*,**47**, 467-478.
28. Lecuit, M., Abachin, E., Martin, A., Poyart, C., Pochart, P., Suarez, F., Bengoufa,

- D., Feuillard, J., Lavergne, A., Gordon, J.I., Berche, P., Guillemin, L. & Lortholary, O. (2004) Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*, **350**, 239-248.
29. Lehours, P., Ruskoné-Fourmestreaux, A., Lavergne, A., Cantet, F. & Megraud, F. (2003) Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol*, **98**, 291-295.
 30. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. (2006) Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *Am J Gastroenterol*, **101**, 2826-2832.
 31. Levy, M., Hammel, P., Lamarque, D., Marty, O., Chaumette, M.T., Haïoun, C., Blazquez, M. & Delchier, J.C. (1997) 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*, **46**, 328-333.
 32. Levy, M., Copie-Bergman, C., Molinier-Frenkel, V., Riou, A., Haïoun, C., Gaulard, P., Delfau-Larue, M.H., Sobhani, I., Leroy, K. & Delchier, J.C. (2010) Treatment of t(11;18)-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with rituximab and chlorambucil: clinical, histological, and molecular follow-up. *Leuk Lymphoma*, **51**, 284-290.
 33. Liu, H., Ye, H., Ruskoné-Fourmestreaux, A., De Jong, D., Pileri, S., Thiede, C., Lavergne, A., Boot, H., Caletti, G., Wundisch, T., Molina, T., Taal, B.G., Elena, S., Thomas, T., Zinzani, P.L., Neubauer, A., Stolte, M., Hamoudi, R.A., Dogan, A., Isaacson, P.G. & Du, M.Q. (2002) T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*, **122**, 1286-1294.
 34. Malamut, G., Afchain, P., Verkarre, V., Lecomte, T., Amiot, A., Damotte, D., Bouhnik, Y., Colombel, J.F., Delchier, J.C., Allez, M., Cosnes, J., Lavergne-Slove, A., Meresse, B., Trinquart, L., Macintyre, E., Radford-Weiss, I., Hermine, O., Brousse, N., Cerf-Bensussan, N. & Cellier, C. (2009) Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*, **136**, 81-90.
 35. Malamut G, Meresse B, Verkarre V, Kaltenbach S, Montcuquet N, Duong Van Huyen JP, Callens C, Lenglet J, Rahmi G, Samaha E, Ranque B, Macintyre E, Radford-Weiss I, Hermine O, Cerf-Bensussan N, Cellier C (2012) Large granular lymphocytic leukemia: a treatable form of refractory celiac disease. *Gastroenterology*, **143**(6), 1470-1472.e2.

36. Malamut G, Meresse B, Kaltenbach S, Derrieux C, Verkarre V, Macintyre E, Ruskoné-Fourmestraux A, Fabiani B, Radford-Weiss I, Brousse N, Hermine O, Cerf-Bensussan N, Cellier C). (2015) Small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a heterogenous entity with common pathology features. *Clin gastroenterol Hepatol*, **12**, 599-608.
37. Malamut G, Chandesris O, Verkarre V, Meresse B, Callens C, Macintyre E, et al.(2013) Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease: a large retrospective study. *Dig Liver Dis*. May 45(5),377–84.
38. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM (2017); European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, Jan 66(1), 6-30.
39. Marescaux, J. & Evrard, S. (1997) EMC techniques chirurgicales-appareil digestif, **40** : 32
40. Matysiak-Budnik T, Jamet P, Fabiani B, Nion-Larmurier I, Marjanovic Z, Ruskoné-Fourmestraux A. (2013) Primary intestinal B-cell lymphoma: a prospective multicentre clinical study of 91 cases. *Dig Liver Dis*, **45**, 947-52.
41. Matysiak-Budnik T, Jamet P, Chapelle N, Fabiani B, Coppo P, Ruskoné-Fourmestraux A. (2022) Primary Gastrointestinal Follicular Lymphomas: A Prospective Study of 31 Patients with Long-term Follow-up Registered in the French Gastrointestinal Lymphoma Study Group (GELD) of the French Federation of Digestive Oncology (FFCD). *Gut Liver*, Mar **15**;16(2):207-215.
42. Misdraji J, Harris NL, Hasserjian RP, Lauwers GY, Ferry JA (2011) Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol*, **35**,1255-63.
43. Musshoff, K. (1977) [Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl)]. *Strahlentherapie*, **153**, 218-221.
44. Nam TK, Ahn JS, Choi YD et al. (2014) The role of radiotherapy in the treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res Treat* , **46**, 33-40.
45. Palazzo, L., Roseau, G., Ruskoné-Fourmestraux, A., Rougier, P., Chaussade, S., Rambaud, J.C., Couturier, D. & Paolaggi, J.A. (1993) Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. *Endoscopy*, **25**, 502-508.

46. Park, W., Chang, S.K., Yang, W.I., Ko, Y.H., Huh, S.J., Ahn, Y.C. & Suh, C.O. (2004) Rationale for radiotherapy as a treatment modality in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **58**, 1480-1486.
47. Park, H.S., Kim, Y.J., Yang, W.I., Suh, C.O. & Lee, Y.C. (2010) Treatment outcome of localized *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric MALT lymphoma. *World J Gastroenterol*, **16**, 2158-2162.
48. Patte, C., Ribrag, V. & Brugieres, L. (2007) [Non Hodgkin's lymphoma in adolescents]. *Bull Cancer*, **94**, 339-348.
49. Quéro, L., Labidi, M., Bollet, M., Bommier, C., Guillermin, S., Hennequin, C. & Thieblemont, C. (2021) Radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastrointest Oncol*, **13**(10), 1453-1465.
50. Raderer, M., Chott, A., Drach, J., Montalban, C., Dragosics, B., Jager, U., Puspok, A., Osterreicher, C. & Zielinski, C.C. (2002) Chemotherapy for management of localised high-grade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary? *Ann Oncol*, **13**, 1094-1098.
51. Raderer, M., Streubel, B., Wohrer, S., Hafner, M. & Chott, A. (2006) Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut*, **55**, 616-618.
52. Rambaud, J.C. & Halphen, M. (1989) Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): relationships with alpha-chain disease. *Gastroenterol Intern*, **2**, 33-41.
53. Rambaud, J.C., Brouet, J.C. & Seligmann, M. (1994) Alpha chain disease and related lymphoproliferative disorders. In: *Handbook of mucosal Immunol* (ed. by Ogra), pp. 425-433. Academic Press, New York.
54. Ruskoné-Fourmestiaux, A., Aegerter, P., Delmer, A., Brousse, N., Galian, A. & Rambaud, J.C. (1993) Primary digestive tract lymphoma: a prospective multicentric study of 91 patients. Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs. *Gastroenterology*, **105**, 1662-1671.
55. Ruskoné-Fourmestiaux, A., Delmer, A., Lavergne, A., Molina, T., Brousse, N., Audouin, J. & Rambaud, J.C. (1997) Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. Groupe D'etude des Lymphomes Digestifs. *Gastroenterology*, **112**, 7-16.
56. Ruskoné-Fourmestiaux, A., Lavergne, A., Aegerter, P.H., Megraud, F., Palazzo,

- L., de Mascarel, A., Molina, T. & Rambaud, J.L. (2001) Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti- *Helicobacter pylori* treatment. *Gut*,**48**, 297-303.
57. Ruskoné-Fourmestiaux, A., Dragosics, B., Morgner, A., Wotherspoon, A. & Dd Jong, D. (2003) Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut*,**52**, 912-913.
58. Ruskoné-Fourmestiaux, A. & Audouin, J. (2010) Primary gastrointestinal tract mantle cell lymphoma as multiple lymphomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*,**24**, 35-42.
59. Ruskoné-Fourmestiaux, A., Fischbach, W., Aleman, B.M., Boot, H., Du, M.Q., Megraud, F., Montalban, C., Raderer, M., Savio, A. & Wotherspoon, A. (2011) EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*,**60**, 747-758.
60. Ruskoné-Fourmestiaux, A, Matysiak-Budnik, T, Fabiani, B, Cervera P Brix H, Le Malicot K, Isabelle Nion-Larmurier I, Fléjou JF, Hennequin Ch, Quéro L the Groupe d'Étude des Lymphomes Digestifs (GELD) & Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (2015) . Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma: Results of a prospective study with a long term follow-up. *Radiotherapy and Oncology*, **117**,178-182.
61. Ruskoné-Fourmestiaux, A, Fabiani, B, Flejou, JF, Malamut, G., Thieblemont, C. 2018. Lymphomes gastro-intestinaux. *EMC- Gastroenterologie* ,13(2),1-15 (article9-088-A-10).
62. Sacchi, S., Marcheselli, L, Bari, A., Marcheselli, R., Pozzi, S, Luminari, S, Lombardo, ., Buda, G., Lazzaro, A, Gobbi, P.G., Stelitano, C, Morabito, F., Quarta, G. & Brugiatelli, M. (2008) Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study. *Haematologica*,**93**, 398-404.
63. Sackmann, M, Morgner, A, Rudolph, B, Neubauer, A, Thiede, C, Schulz, H., Kraemer, W., Boersch, G., Rohde, P., Seifert, E., Stolte, M. & Bayerdoerffer, E. (1997) Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology*,**113**, 1087-1090.
64. Salar A, Juanpere N, Bellosillo B, et al (2006). Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study. *Am J Surg Pathol*, **30**, 1274-80.
65. Salar A, J, Muntañola A, Canales M, et al (2017). Long term results of a phase 2

study of rituximab and bendamustine for mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*, Oct 12;130(15):1772-1774.

66. Salles, G., Seymour, J.F., Offner, F., Lopez-Guillermo, A., Belada, D., Xerri, L., Feugier, P., Bouabdallah, R., Catalano, J.V., Brice, P., Caballero, D., Haioun, C., Pedersen, L.M., Delmer, A., Simpson, D., Leppa, S., Soubeyran, P., Hagenbeek, A., Casasnovas, O., Intragumtornchai, T., Ferme, C., da Silva, M.G., Sebban, C., Lister, A., Estell, J.A., Milone, G., Sonet, A., Mendila, M., Coiffier, B. & Tilly, H. (2011). Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*, **377**, 42-51.
67. Schmelz R, Miehke S, Thiede C, Brueckner S, Dawel M, Kuhn M, Ruskone-Fourmestraux A, Stolte M, Jentsch C, Hampe J, Morgner A (2019). Sequential *H. pylori* eradication and radiation therapy with reduced dose compared to standard dose for gastric MALT lymphoma stages IE & II1E: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol*, 54:388–395
68. Song, K.H., Yun, M., Kim, J.H., Yang, W.I., Kang, D.R., Chung, J.B. & Lee, Y.C. (2011) Role of F-FDG PET Scans in Patients with Helicobacter pylori-Infected Gastric Low-Grade MALT Lymphoma. *Gut Liver*, **5**, 308-314.
69. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. (2016) The 2016. Revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. May 19;127(20), 2375-90.
70. Thieblemont C (2005). Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology Am Soc Educ program*, 307-13.
71. Tomita, N., Kodaira, T., Tachibana, H., Nakamura, T., Mizoguchi, N. & Takada, A. (2009) Favorable outcomes of radiotherapy for early-stage mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Radiother Oncol*, **90**, 231-235.
72. Treglia G, Zucca E, Sadeghi R, Cavalli F, Giovanella L, Ceriani L (2015). Detection rate of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with marginal zone lymphoma of MALT type: a meta-analysis. *Hematol Oncol*, **33**, 113-124.
73. Tsang, R.W, Gospodarowicz, M.K., Pintilie, M, Wells, W., Hodgson, D.C, Sun, A., Crump, M. & Patterson, B.J. (2003) Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol*, **21**, 4157-4164.
74. Vrieling, C., de Jong, D., Boot, H., de Boer, J.P., Wegman, F. & Aleman, B.M. (2008) Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT

lymphoma. *Radiother Oncol*, **87**, 405-411.

75. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM et al (2013) Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Ann Oncol*, **24**, 1344-51.
76. Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP, Pinnix CC, Constine LS, Ricardi U, Illidge TM, Eich HT, Hoppe BS, Dabaja B, Ng AK, Kirova Y, Berthelsen AK, Dieckmann K, Yahalom J & Specht L. (2020) Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 107, 909-933
77. Zucca E¹, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. (2013). ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, **24**, 144-8.
78. Zucca E, Thieblemont C, Martinelli G, Johnson PW, Cavalli F. (2013) Treatment for patients with indolent and mantle cell lymphoma. *Lancet*, Sep 28, **382**(9898), 1094.
79. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, Ricardi U, Salar A, Stamatopoulos K, Thieblemont C, Wotherspoon A, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee (2020). Marginal zone lymphomas. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis treatment and follow up. *Ann Oncol*, Jan; **31**(1):17-29.
80. Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, Bassanelli C, Spinelli GP, et al. (2010). Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to *Helicobacter pylori* therapy : A pooled-data analysis. *Med Oncol*, **29**, 291-295.
81. Zullo, A., Hassan, C., Cristofari, F., Andriani, A., De Francesco, V., Ierardi, E., Tomao, S., Stolte, M., Morini, S. & Vaira, D. (2010) Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **8**, 105-110.