

12-13 Décembre 2010  
Palais de la culture, Alger

# **Lymphomes primitifs de l'estomac Quoi de neuf en 2010?**

---

N.Ali Arous, H.Asselah  
EPH Bologhine Ibn Ziri, Alger

# Quelques dates...

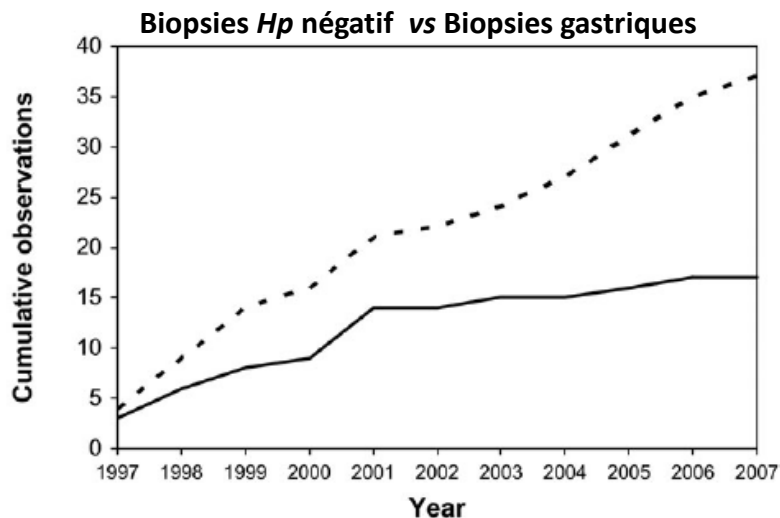
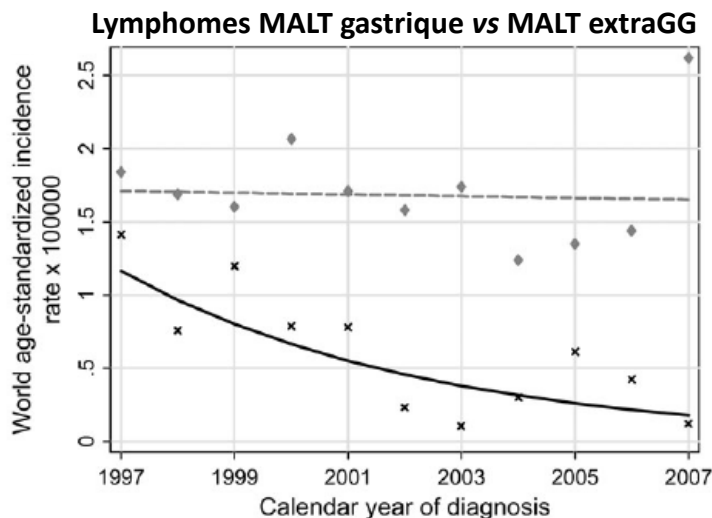
---

- 1983: Concept du MALT
- 1984: *Helicobacter pylori*
- 1993: 1<sup>ers</sup> cas de Malt superficiels traités après la seule éradication de *Hp*
- 1994 : *Hp* agent pathogène classe I par OMS
- 2006 : Rituximab et lymphome ganglionnaire DGCB
- 2010?

# Decreasing incidence of gastric MALT lymphomas in the era of anti-*Helicobacter pylori* interventions: results from a population-based study on extranodal marginal zone lymphomas

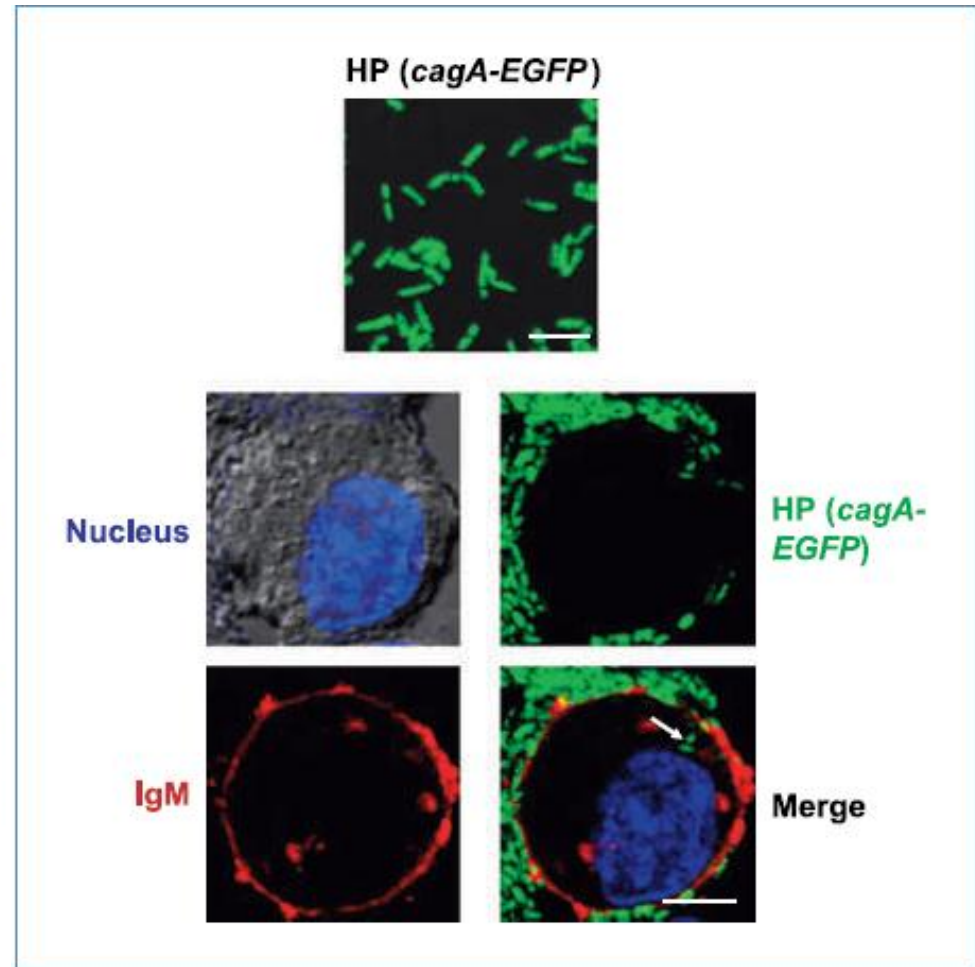
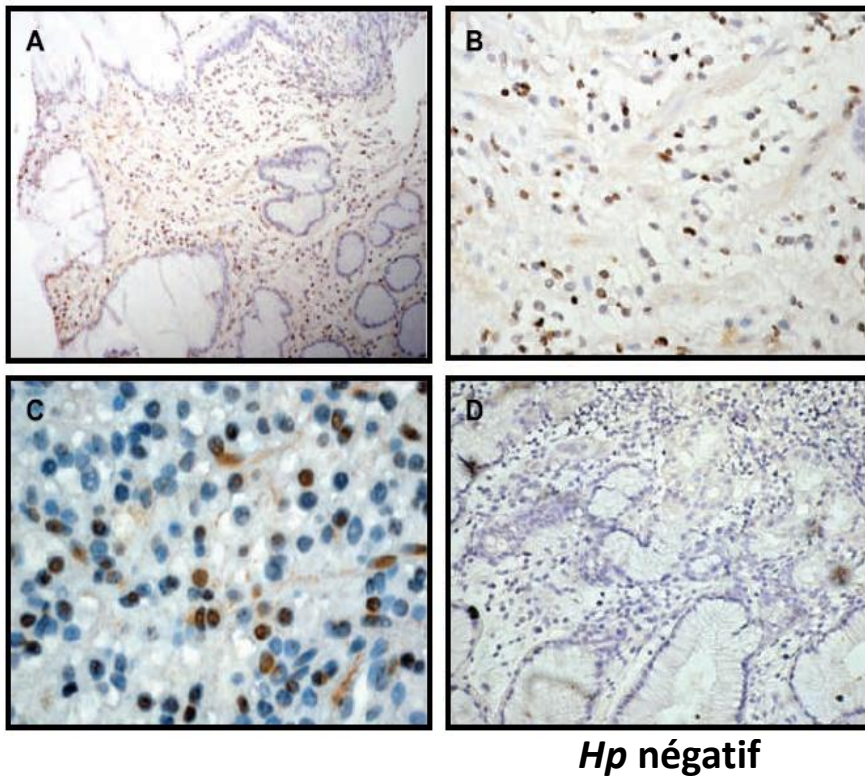
S. Luminari<sup>1\*</sup>, M. Cesaretti<sup>1</sup>, L. Marcheselli<sup>1</sup>, I. Rashid<sup>2</sup>, S. Madrigali<sup>1</sup>, A. Maiorana<sup>3</sup> & M. Federico<sup>1</sup>

- Registre du cancer, 1997 – 2007, Modena (Italie)
- N = 51 malt gastriques / 165 lymphomes extra-gg de la zone marginale
- Incidence **1,4 /100000** en 1997 → **0.2/100000** en 2002 → **0,1/100000** en 2007
- Baisse calculée du taux annuel - **17.0%** [26.6% - 6.2%]
- Lymphomes MALT avec infection à *Hp* : **61%** avant 2002 à **17%** après 2002  $p:0,007$



# Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into Human B Lymphocytes, the Origin of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma

Wei-Cheng Lin<sup>1</sup>, Hwei-Fang Tsai<sup>2,3</sup>, Sung-Hsin Kuo<sup>4</sup>, Ming-Shiang Wu<sup>5</sup>, Chung-Wu Lin<sup>6</sup>, Ping-I Hsu<sup>7</sup>, Ann-Lii Cheng<sup>4</sup>, and Ping-Ning Hsu<sup>1,5</sup>



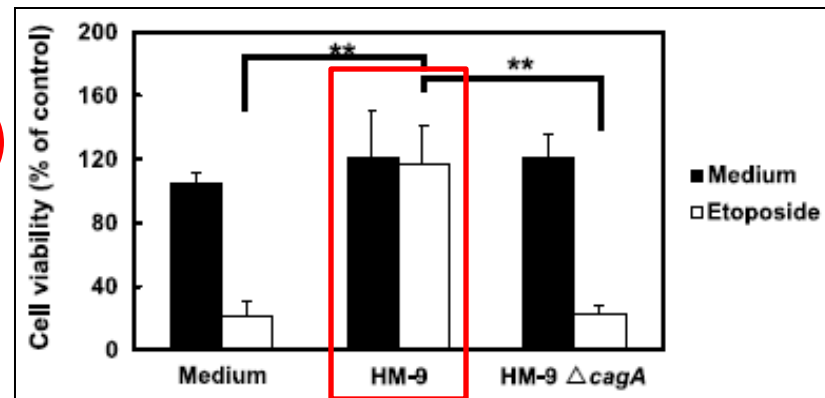
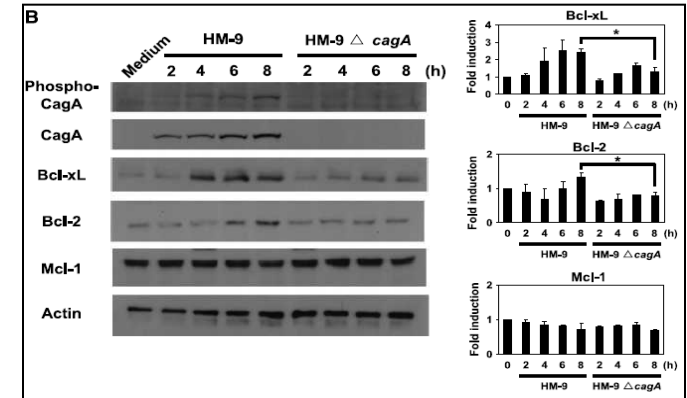
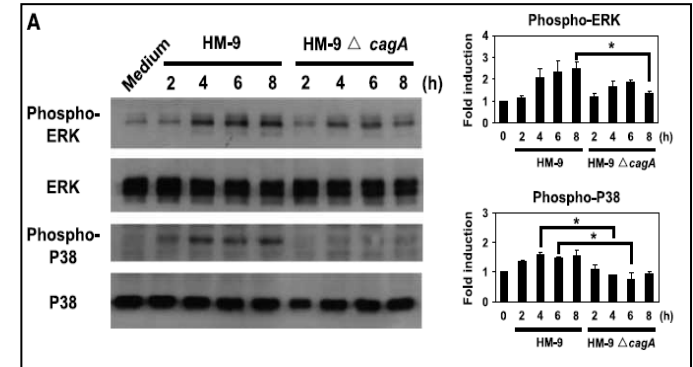
# la translocation de CagA dans cell lymphoïde lignée B

Système IV ↓

Phosphorylation par tyrosine kinase  
+  
Liaison avec SH-2 intracellulaire

- Phosphorylation de ERK (extracellular signal-regulated kinase)
- Phosphorylation de P38 MAPK (mitogen-activated protein kinase)
- Surexpression de Bcl-2 et Bcl-XL (inhibiteurs de l'apoptose)

Résistance à l'apoptose



# Effects of *Helicobacter pylori* Eradication on Early Stage Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma

ANGELO ZULLO,\* CESARE HASSAN,\* FRANCESCA CRISTOFARI,\* ALESSANDRO ANDRIANI,†  
VINCENZO DE FRANCESCO,§ ENZO IERARDI,§ SILVERIO TOMAO,|| MANFRED STOLTE,¶ SERGIO MORINI,\* and  
DINO VAIRA#

---

- Revue systématique 32 études (1436 patients)
  - 23 prospectives + 9 rétrospectives
  - Europe, 16 études (833 patients)
  - Asie: 14 études (510 patients)
  - US: 2 études (93 patients)
  - Stade I : 1380 patients + Stade II: 56 patients
- Objectifs: taux RC et taux de Récidive

- Taux d'éradication *H pylori* : **98%**, 1408 patients (stade I :1354, Stade II: 54)
- Taux global de RC du lymphome: **77.5%** [75.3 - 79.7 à 95%] soit 1091 patients
- RC: stade I **78.4%** [76.2- 80.6 à 95% ] vs stade II **55.6%** [42.3 - 68.8 à 95%] *P* :0,0003
- Délais médian de survenue de la RC: **5 mois** ( avant < 24 mois, sauf 3 patients,33, 37, et 45 mois)

Lymphome ne dépassant pas sous muqueuse **82.2%** [78.2-86.3] vs **54.5%** [39.8-69.2] si plus infiltrant  $P : 0.0001$

Neoplasia depth	
<Submucosa	>Submucosa
—	—
—	—
79/79 (100)	6/6 (100)
17/25 (68)	2/9 (22)
23/42 (55)	4/9 (44)
14/14 (100)	3/3 (100)
—	—
12/18 (67)	1/3 (33)
56/64 (87)	2/2 (100)
62/73 (85)	4/8 (50)
11/11 (100)	2/2 (100)
8/17 (47)	0/2 (0)
—	—

Translocation API2–MALT1 absente **78%** [70.2-85.8] vs **22.2%** [ 3-41.4] si  
translocation présete  $P : 0,0001$

<i>API2–MALT1</i> mutation	
Present	Absent
3/10 (30)	43/56 (77)
—	—
—	—
—	—
—	—
0/0 (0)	11/13 (85)
—	—
0/3 (0)	21/23 (91)
—	—
—	—
—	—
1/5 (20)	10/13 (77)

Localisation distale (antre /angulus) **91.8%** [86.4 - 97.2] vs localisation proximale (corps gastrique/ fundus) **75.7%** [67.7-83.6] *P* : 0,0037

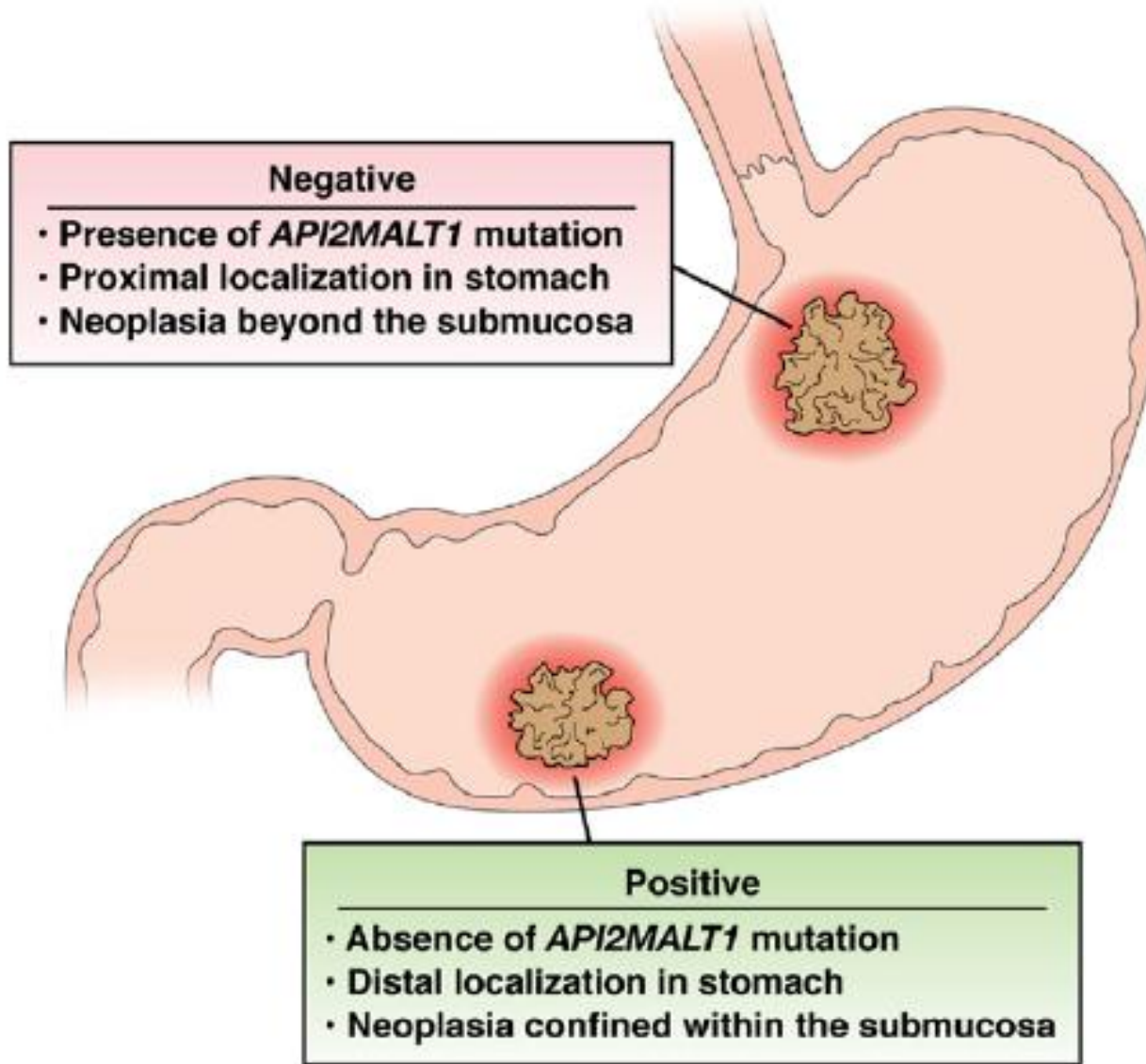
Gastric localization	
Proximal	Distal
—	—
4/10 (40)	5/5 (100)
—	—
—	—
—	—
—	—
—	—
49/57	17/17
19/29 (66)	62/67 (93)
9/9 (100)	3/3 (100)
3/6 (50)	3/6 (50)
—	—

Occident **73.8%** [71-76.7] vs Asie **84.1%** [80.9-87.3]  $p: 0,0001$

---

	Country		<i>P</i> value
	Asian, n (%)	Western, n (%)	
Stage I	401/478 (83.9)	660/876 (75.3)	.0005
Stage II <sub>1</sub>	22/25 (88.0)	8/29 (27.5)	.0001
Total	423/503 (84.1)	668/905 (73.8)	.0001

---



# Taux de Récidive

---

- 4 études , long-term follow-up , n: 994 patients
- Follow up médian: **28 mois** (10-75 mois)
- Récidives: 72 cas soit **7.2%** [5.6- 8.8]
- Taux annuel de récurrence: **2.2%**
- 12 cas (16,7%) associés à une récurrence de *Hp*
- 9/12 cas retraités: éradication *Hp* → RC du lymphome
  
- 5 patients (0.05%) guéris de l'infection à *Hp* et du lymphome MALT ont développé un lymphome **DGCB** à 6, 13, 16, 18, et 25 mois de suivi

Vrieling C, et al ,Radiother Oncol 2008;87:405–411  
Ono S et al, 2008; Gastrointest Endosc 68:624–631  
Hiyama T et al, Oncol Rep 2001;8:289–292  
Takenaka R et al,*Helicobacter* 2004;9:194–200

# Rituximab et Lymphome DGCB gastrique

---

- LNH ganglionnaire diffus à grandes cell. B

	CHOP	R-CHOP	<i>p</i>
Survie à 3 ans	84	93	0,0001
Survie sans récurrence	59	79	0,0001

---

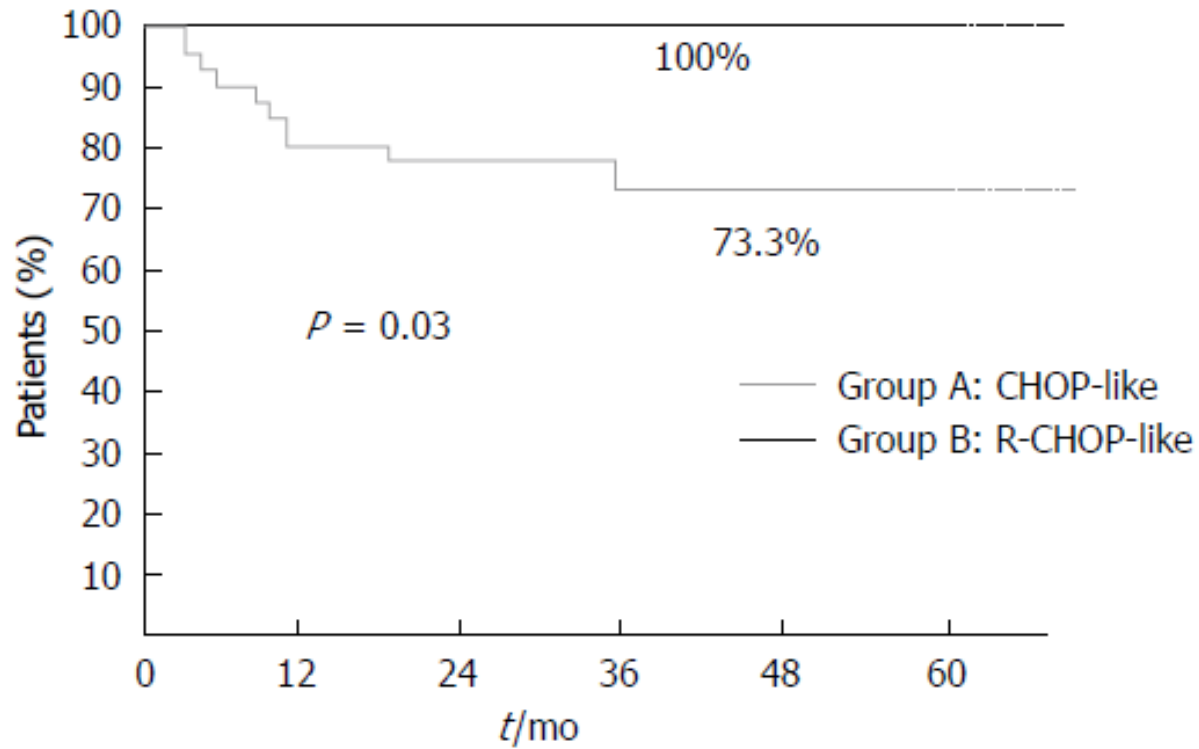
# Efficacy of rituximab in gastric diffuse large B cell lymphoma patients

Davide Leopardo, Giuseppe Di Lorenzo, Amalia De Renzo, Piera Federico, Serena Luponio, Carlo Buonerba, Elide Matano, Gerardina Merola, Martina Imbimbo, Enzo Montesarchio, Antonio Rea, Maria Carmela Merola, Sabino De Placido, Giovannella Palmieri

Chemo-immunotherapy treatment	
No. of patients	
CHOP-like	30
CHOP-like and rituximab	30
Second or other lines	7.50%
No. of cycles	
Median	6 (3-24)
mean	8.3 (3-24)
Results	
Median follow-up	77 mo
CHOP-like	CR = 76.6%, DFS at 5 yr = 73.3%, OS = 63.3%
CHOP-like and rituximab	CR = 100%, DFS at 5 yr = 100%, OS = 100%
	<b>P: 0,04</b>

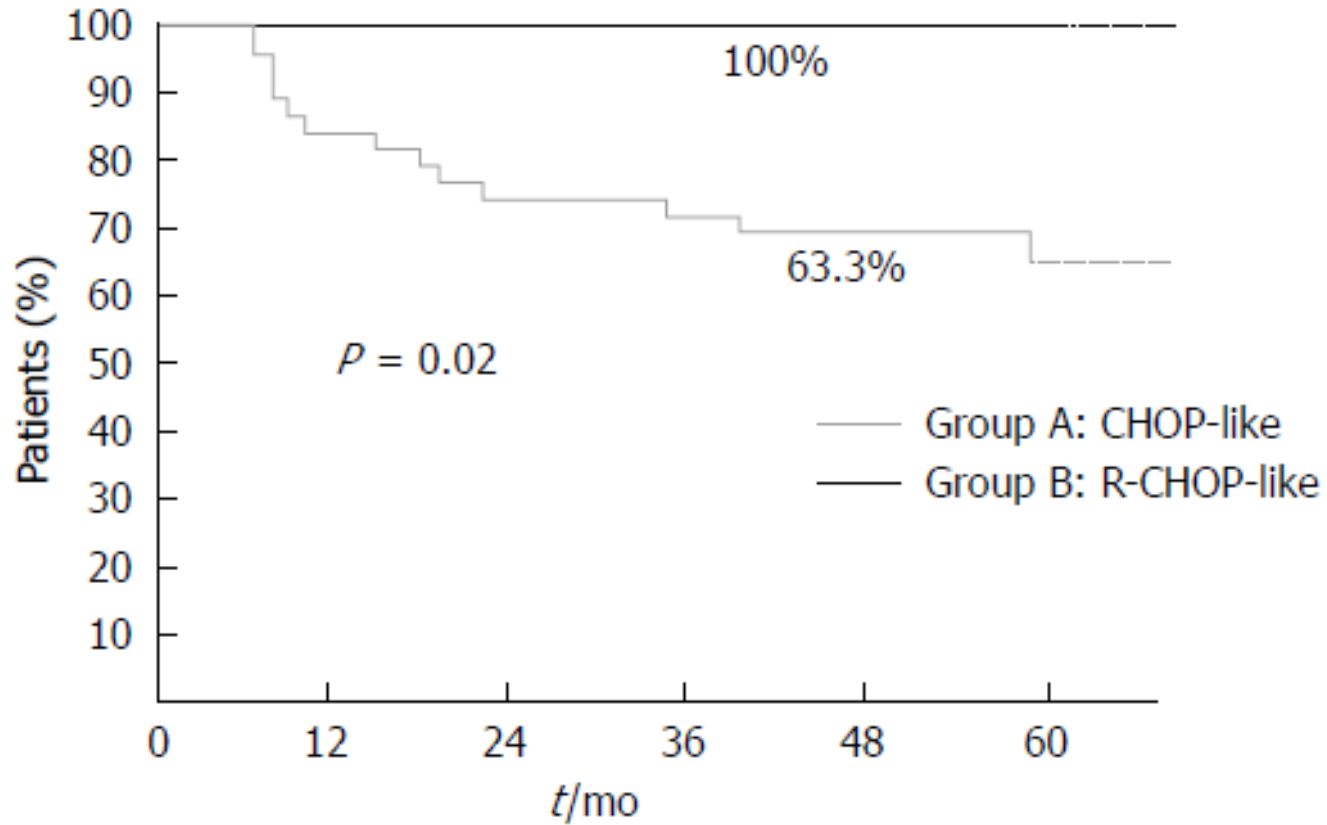
# Survie sans récurrences

---



# Survie globale

---



# Toxicité

- Granulopénie grade 2/3 et 4 : **76.6%** dans groupe Rituximab vs **73.3%** dans groupe sans Rituximab  $P > 0.05$
- Infection (tous grades): **43.2%** dans groupe Rituximab vs **36.6%** dans group sans Rituximab  $P > 0.05$

	CHOP-like			CHOP-like and rituximab		
	G1	G2/3	G4	G1	G2/3	G4
<b>Hematological</b>						
Hemoglobin level	6 (20)	6 (20)	1 (3.3)	7 (23.3)	6 (20)	1 (3.3)
Neutrophil count	8 (26.6)	12 (40)	10 (33.3)	9 (30)	12 (40)	11 (36.6)
Platelet count	4 (13.3)	3 (10)	2 (6.6)	3 (10)	2 (6.6)	1 (3.3)
<b>Gastrointestinal</b>						
Nausea/vomiting	10 (33.3)	4 (13.3)	0 (0)	10 (33.3)	4 (13.3)	1 (3.3)
Diarrhea	3 (10)	2 (6.6)	0 (0)	3 (10)	1 (3.3)	0 (0)
Stomatitis	6 (20)	2 (6.6)	0 (0)	6 (20)	3 (10)	0 (0)
Constipation	3 (10)	1 (3.3)	0 (0)	3 (10)	1 (3.3)	0 (0)
Dysphagia	1 (3.3)	2 (6.6)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0)
Pyrosis	5 (16.6)	4 (13.3)	0 (0)	6 (20)	3 (10)	0 (0)
<b>Other</b>						
Fatigue	8 (26.6)	6 (20)	1 (3.3)	9 (30)	6 (20)	1 (3.3)
Alopecia	3 (10)	5 (16.6)	14 (46.6)	4 (13.3)	6 (20)	17 (56.6)
Fever	3 (10)	4 (13.3)	1 (3.3)	4 (13.3)	5 (16.6)	1 (3.3)
Allergic reaction	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0)	2 (6.6)	1 (3.3)	0 (0)
Pharyngitis erythema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)
Paresthesia	9 (30)	2 (6.6)	0 (0)	7 (23.3)	3 (10)	1 (3.3)
Arthromyalgia	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0)
Recurrent infections	6 (20)	4 (13.3)	1 (3.3)	7 (23.3)	5 (16.6)	1 (3.3)
Thrombosis	2 (6.6)	1 (3.3)	0 (0)	2 (6.6)	1 (3.3)	0 (0)
Cough	2 (6.6)	2 (6.6)	1 (3.3)	3 (10)	2 (6.6)	0 (0)
Pain	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0)	2 (6.6)	1 (3.3)	0 (0)

# Clinical activity of bortezomib in relapsed/refractory MALT lymphomas: results of a phase II study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)

A. Conconi<sup>1\*</sup>, G. Martinelli<sup>2</sup>, A. Lopez-Guillermo<sup>3</sup>, P. L. Zinzani<sup>4</sup>, A. J. M. Ferreri<sup>5</sup>, L. Rigacci<sup>6</sup>, L. Devizzi<sup>7</sup>, U. Vitolo<sup>8</sup>, S. Luminari<sup>9</sup>, F. Cavalli<sup>10</sup> & E. Zucca<sup>10</sup>

---

Response	All patients ( <i>N</i> = 29), <i>n</i> (%)	Gastric localizations ( <i>N</i> = 13), <i>n</i> (%)	Non-gastric localizations ( <i>N</i> = 16), <i>n</i> (%)
Overall response rate	14 (48)	8 (62)	6 (38)
Complete remission	9 (31)	6 (46)	3 (19)
Partial remission	5 (17)	2 (15)	3 (19)
Stable disease	9 (31)	4 (31)	5 (31)
Progression of disease	6 (21)	1 (8)	5 (31)

# Take-home messages

---

- L'incidence du lymphome gastrique MALT serait en baisse dans zones géographiques où la prévalence de l'infection à *Hp* a reculé
- L'éradication de *Hp* est le TRT de 1<sup>ère</sup> ligne au cours de lymphomes MALT gastriques de stade I
  - le taux de RC est > 75%
  - quelques facteurs de bonne réponse sont identifiés
  - le taux de récurrence est faible 2,2%/an
- La prot CagA de *Hp*, aurait un rôle oncogène direct (en inhibant l'apoptose cellulaire) ce qui ouvre des perspectives dans la recherche thérapeutique
- L'association du Rituximab à la chimio conventionnelle du lymphome gastrique DGCB augmenterait le taux de RC et la survie sans récurrence mais des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats

**Merci pour votre Aimable  
Attention**

---