

***LYMPHOMES B DES ZONES  
MARGINALES***



**Pr MOUNIR FRIKHA**

**Dr NABIL TOUMI**

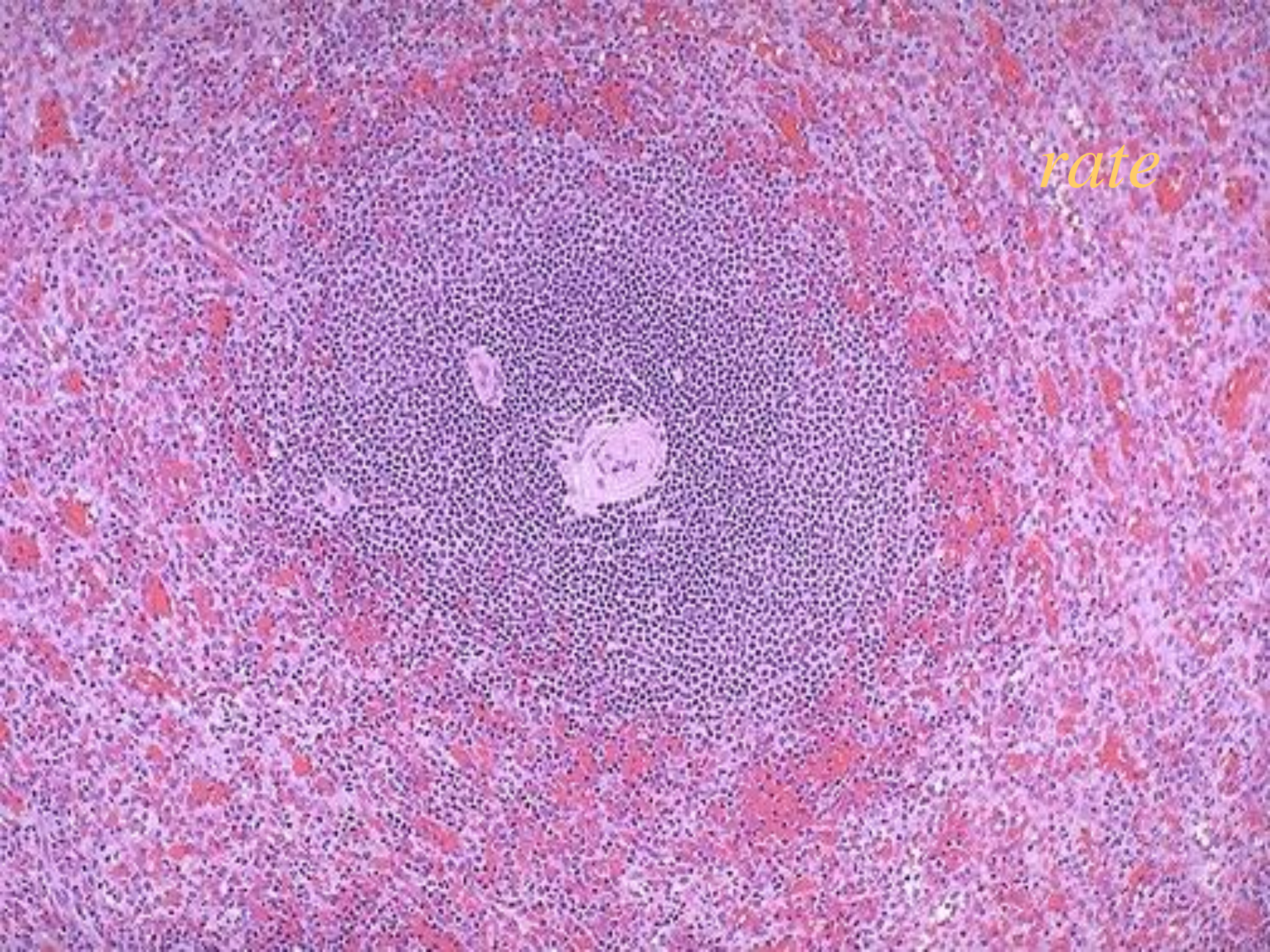
**service de carcinologie médicale**

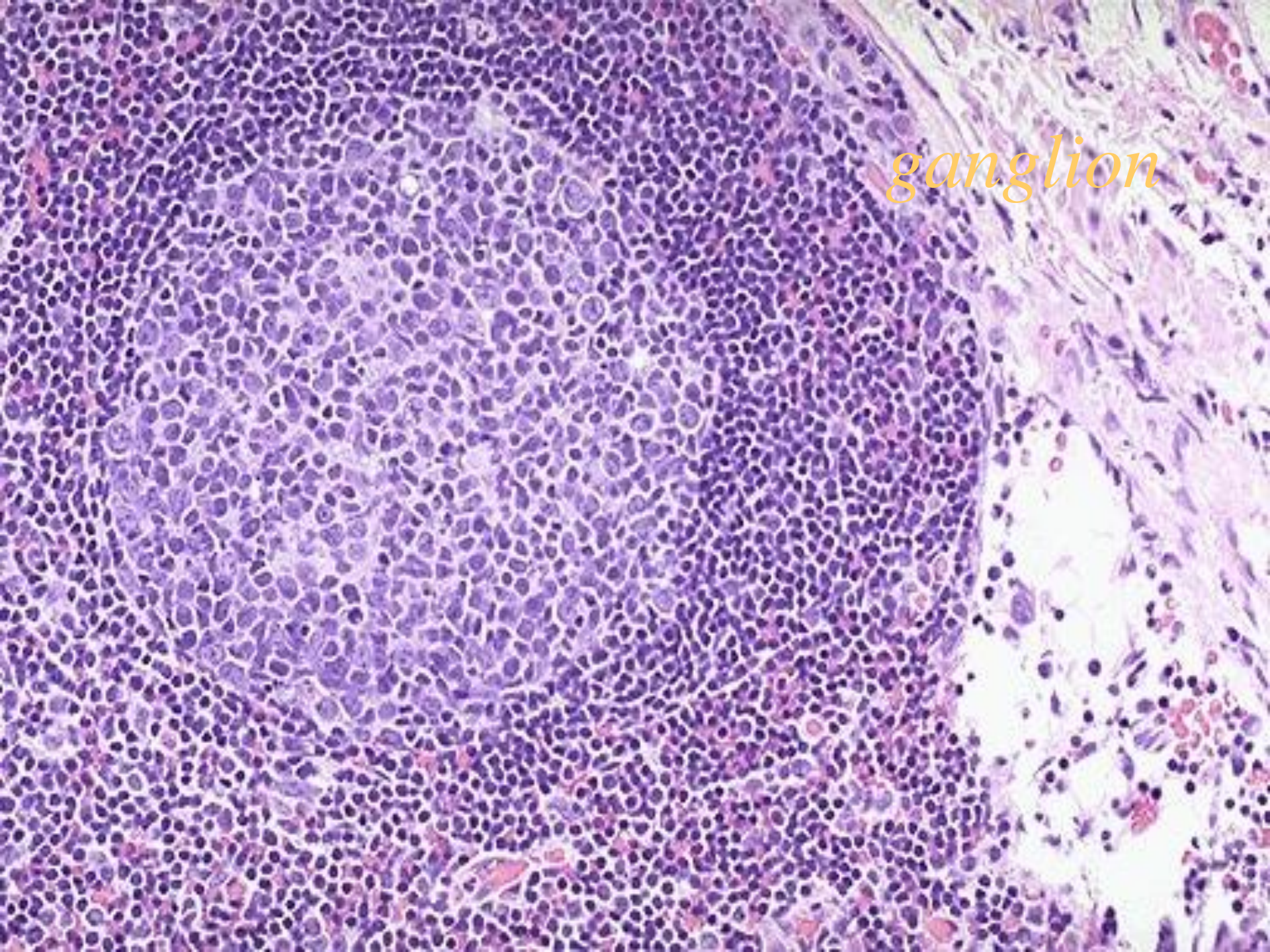
**CHU Habib Bourguiba sfax**

# INTRODUCTION (1)

- Prolifération monoclonale B au niveau des zones marginales des territoires B des structures lymphoïdes:
  - pulpe blanche de la rate
  - tissus lymphoïdes associés aux muqueuses
  - ganglions lymphatiques : en périphérie du manteau entourant les follicules lymphoïdes

*rate*





*ganglion*

## INTRODUCTION (2)

- Entité récemment décrite
- Considérés comme des LNH indolents
- Subdivisés en 3 sous types selon l'OMS :
  - LNH B des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)
  - LNH spléniques +/- lymphocytes villeux
  - LNH ganglionnaires +/- cellules B monocytoides

# LNH DU MALT (1)

## *EPIDEMIOLOGIE*

- 1<sup>ère</sup> description en 1983 par Isaacson et Wright
- 8% de l'ensemble des LNH (8.8%)
- sièges multiples: TD, bronches, thyroïde, ...
- souvent un contexte dysimmunitaire ou infectieux
- MALT gastrique : 40% des LNH du MALT et 50% des LNH gastriques

# LNH DU MALT (2)

## *ANATOMOPATHOLOGIE*

- Prolifération hétérogène : cellules centrocyte like, cellules monocytoides B, des petits lymphocytes, des plasmocytes
- Parfois des grandes cellules : problème de grading
- Lésions lymphoépithéliales caractéristiques

# LNH DU MALT (3)

## *PATHOGENIE (1)*

- MALT gastrique : rôle de l'HP
  - stimulation antigénique → gastrite folliculaire → LNH du MALT
  - liens cause à effet :
    - \* épidémiologique
    - \* histologique
    - \* moléculaire



# LNH DU MALT (4)

## *PATHOGENIE (2)*

- MALT non gastrique : contexte dysimmunitaire
  - MALT thyroïdien et maladie d 'Hashimoto
  - MALT des glandes salivaires et syndrome de Sjôgren.

# LNH DU MALT (5)

## *IMMUNOPHENOTYPE*

- Positivité pour les Ig de surface (M > A et G), Ig D négative
- Positivité pour CD19, CD20, CD79a, CD21, CD27, CD35
- négativité pour CD5, CD10, CD23, CD75, CD45RA, cyclineD1

# LNH DU MALT (6)

## *CYTOGENETIQUE*

- $t(11-18)(q21-q21)$  : 30-50% des cas, son rôle dans la lymphogénèse a été confirmé en 1997
- $t(1-14)(p22-q32)$  : plus rare, décrite dans les MALT gastrique et pulmonaire, sur expression de Bcl10
- trisomie 3 : 60% des cas
- inactivation de P53 et délétion de P16 en cas de transformation en un LNH de haut grade

# LNH DE MALT (7)

## *DIAGNOSTIC*

- âge moyen : 55 ans
- légère prédominance masculine : sexe ratio : 1.5
- clinique : SG rares, troubles dyspeptiques, épigastralgies
- fibroscopie : gastrite non spécifique ou ulcère peptique rarement une masse bourgeonnante
- biologie : LDH et bêta 2 microglobuline peuvent être élevés

# LNH DU MALT (8)

## *BILAN D EXTENSION*

- clinique : aires ganglionnaires, examen ORL
- endoscopique : écho-endoscopie si possible
- radiologique : scanner TAP, exploration du cadre digestif
- médullaire
- 70% sont des stades I ou II

# LNH DU MALT (9)

## *TRAITEMENT (1)*

- peu d'études randomisées
- plusieurs combinaisons de chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie avec des survies à 5 ans entre 80 et 95% (*Zucca Hématology 2001*)
- traitement éradicateur de l'HP dans les MALT gastriques

# LNH DU MALT (10)

## *TRAITEMENT (2)*

- Antibiothérapie:

- \* Pinotti et al (*Leuk lymphoma 1997*):

- 93 patients avec un MALT gastrique, SG identique après chirurgie, CT, chirurgie + CT ou RT, antibiothérapie ( 82% de survie actuarielle à 5 ans)

- \* Steinbach et al (*Ann Inter Med 1999*)

- 34 patients avec un MALT stade I et II

# LNH DU MALT (11)

## *TRAITEMENT (3)*

taux de RC

- 70% si atteinte de la muqueuse ou la sous muqueuse

- 38% pour les tumeurs plus étendues

\* Ruskone et al ( *Gut* 2001)

46 patients avec un MALT gastrique, RC=43% (10 patients HP -); RC =79% en cas d 'absence d 'atteinte ganglionnaire



# LNH DU MALT (12)

## *TRAITEMENT (4)*

- \* *critères de réponse au ttt éradicateur*
  - tumeur limitée: muqueuse et sous muqueuse
  - absence de t(11-18)
- \* *Suivi endoscopique: 2 mois après fin ttt puis 2 fois par an pendant 2 ans*
- \* *Résultats: disparition de l'HP dans 90 % des cas*  
RC du LNH dans 60-80% des cas

# LNH DU MALT (13)

## *TRAITEMENT (5)*

- Chimiothérapie : MALT avancé ou échec des ATB
  - Alkylant : 75% de RC (*Hannel JCO 1995*)
  - Analogue des purines : 100% de RO, 80% de RC (*Jager JCO 2002*)
- Immunothérapie : Rituximab  
peu de données, RO de 55-73% pour des MALT avancés ou en rechutes (*Raderer oncology 2003; Conconi Blood 2003*)

# LNH DU MALT (14)

## *TRAITEMENT (6)*

- Radiothérapie :
  - MALT localisé
  - Doses modérées : 30 Gy
  - Bon résultats: 95-100% de RC( *Richard JCO 2003*)
- Chirurgie : largement utilisée auparavant, elle doit être réservée pour les échecs des autres traitements

# LNH DU MALT (15)

## *TRAITEMENT (7)*

### MALT non gastrique :

- ils peuvent être traités par chirurgie, RT ou CT.
- peu d'essais prospectifs ont été réalisés pour définir le traitement optimal.
- la CT par chloraminophène pendant 6 à 12 mois peut être proposée pour les stades localisés vu les complications tardives de la RT et les séquelles de la chirurgie
- en cas d'un important contingent de grande cellules une CT par CHOP est préférée

# LNH SPLENIQUE DE LA ZONE MARGINALE (1)

## *EPIDEMIOLOGIE*

- décrits pour la première fois en 1992 par Schmid
- affection rare : moins de 1% de l'ensemble des LNH
- sujet âgé: âge médian 65-70 ans

## *ANATOMOPATHOLOGIE*

- prolifération biphasique
- atteinte de la pulpe blanche avec extension centrifuge vers la pulpe rouge

# LNH SPLENIQUE DE LA ZONE MARGINALE (2)

## *IMMUNOPHENOTYPE*

- identique à celui du MALT sauf Ig D de surface et Bcl2 sont souvent positives

## *CYTOGENETIQUE*

- délétion du 7q : 40% des cas
- trisomie 3 : 36% des cas
- trisomie 18, trisomie 12, délétion 13q : plus rares

# LNH SPLENIQUE DE LA ZONE MARGINALE (3)

## *CLINIQUE*

- symptômes B dans 25-60% des cas
- SMG importante : le signe le plus fréquent (75%)
- parfois atteinte des ganglions du hile splénique

## *BIOLOGIE (1)*

- hyperleucocytose avec anémie et thrombopénie
- AHAI est observée dans 10-15% des cas
- pic monoclonal ( souvent Ig M) dans 10-25% des cas

# LNH SPLENIQUE DE LA ZONE MARGINALE (4)

## *BIOLOGIE (2)*

- envahissement médullaire presque constant donnant un stade IV dans la majorité des cas
- envahissement sanguin par des lymphocytes d'aspect villeux dans plus de 50% des cas
- le LNH splénique de la zone marginale avec lymphocytes villeux (SLVL) est défini par un taux sanguin de ces lymphocytes supérieur à 20%



# LNH SPLENIQUE DE LA ZONE MARGINALE (5)

## *TRAITEMENT (1)*

### Abstention thérapeutique

- SMG modérée et asymptomatique
- validée surtout pour les SLVL (*Troussard Hématology 1996, Catowsky Sémin hématol 1999*)
- SG à 5 ans 88%

# LNH SPLENIQUE DE LA ZONE MARGINALE (6)

## *TRAITEMENT (2)*

### Splénectomie

- traitement de référence en cas de SMG symptomatique
- disparition de la cytopénie dans les 6 mois
- RC faible : persistance de l'envahissement sanguin et médullaire

# LNH SPLENIQUE DE LA ZONE MARGINALE (7)

## *TRAITEMENT (3)*

### Chimiothérapie

- après splénectomie si facteurs de mauvais pronostic ou en cas de rechute
- en première intention en cas de CI à la chirurgie
- alkylants et analogues des purines
- la poly CT n 'est pas supérieure à la mono CT  
( *Chacon Blood 2002*)
- Rituximab : très peu de données, 100% de RC chez 3 patients en échec après CHOP (*Arcaïni Clin Lymphoma 2004*)

# LNH SPLENIQUE DE LA ZONE MARGINALE (8)

## *RESULTATS*

- SSP meilleure en cas de RC % RP, SG identique
- pas de différence de survie en fonction de la prescription ou non de chimiothérapie adjuvante
- SG à 5 ans: 50-77% (*Catowsky Semin hematol 1999; Thieblement Lancet oncol 2003*)
- facteurs pronostics: bêta 2 microglobuline élevé, GB >20000, Lymphocytes>9000, présence d'un pic monoclonal (*Troussard Br J Hémaol 1996*)

# LNH GANGLIONNAIRE DE LA ZONE MARGINAE (1)

## *EPIDEMIOLOGIE*

- 2% de l'ensemble des lymphomes
- âge médian : 60 ans
- sexe ratio  $\approx 1$

## *ANATOMOPATHOLOGIE*

- architecture ganglionnaire souvent conservée
- les cellules tumorales peuvent avoir un aspect centrocyte like mais souvent elles prennent un aspect monocytoïde

# LNH GANGLIONNAIRE DE LA ZONE MARGINAE (2)

## *IMMUNOPHENOTYPE*

- positivité pour CD45RA et CD75
- négativité pour CD21 et CD27

## *CYTOGENETIQUE*

- pas de délétion 7q, 13q, 10q
- pas de t(11-18)
- réarrangement clonal des chaînes lourdes des immunoglobulines

# LNH GANGLIONNAIRE DE LA ZONE MARGINAE (3)

## *CLINIQUE*

- tableau habituel : polyadénopathies périphériques et lomboaortiques donnant un stade avancé
- envahissement médullaire fréquent
- signes généraux peu fréquents

## *BIOLOGIE*

- troubles de l'hémogramme en cas d'atteinte médullaire
- rarement une paraprotéine monoclonale

# LNH GANGLIONNAIRE DE LA ZONE MARGINAE (4)

## *TRAITEMENT*

- pas d'études prospectives
- la RT peut être proposée pour les stades localisés
- la CT (CHOP) souvent utilisée pour les stades avancés
- la CT intensive avec autogreffe peut être proposer pour les patients en rechute ou avec un important contingent de grandes cellules



# LNH GANGLIONNAIRE DE LA ZONE MARGINAE (4)

## *RESULTATS*

- transformation en un LNH à grandes cellules dans 10-20% des cas (*Nathwani Sémin Hématol 1999*)
- survie globale à 5 ans: 56% (*Nathwani JCO 1999*)
- survie sans rechute à 5 ans : 28% (*Nathwani JCO 1999*)

# CONCLUSION (1)

- Malgré leur groupement dans la classification OMS comme des LNH de la zone marginale, ces 3 sous types présentent des différences aussi bien histologiques, immunophénotypiques et moléculaires que cliniques et évolutives

## CONCLUSION (2)

- Deux types de propositions:
  - Ils ont tous la même origine et dans ce cas ils témoignent de l'hétérogénéité morphologique et fonctionnelle des cellules normales de la zone marginale
  - Ils n'ont pas la même origine et dans ce cas un meilleur groupement dans la classification OMS paraît souhaitable