

XIII^{ème} CONGRÈS NATIONAL DE LA SMED

SESSION SMMAD-SMED



Lymphome gastrique : Point de vue de Pathologiste



CENTRE DE
PATHOLOGIE
SPÉCIALISÉE
CASABLANCA

Lamia JABRI

Centre de Pathologie Casablanca, CASAPATH

Les 5 et 6 Juin 2015

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès

Lymphomes extraganglionnaires

- 25 à 45% /séries et géographie
- 1^{er} site: Gastro-intestinal
 - **Estomac: 2/3 des cas**
- Agressifs ou Indolents
- LNH B (90%) ou LNH T-rares
- **Premier lymphome / agent infectieux**

Mme

Fatima...54

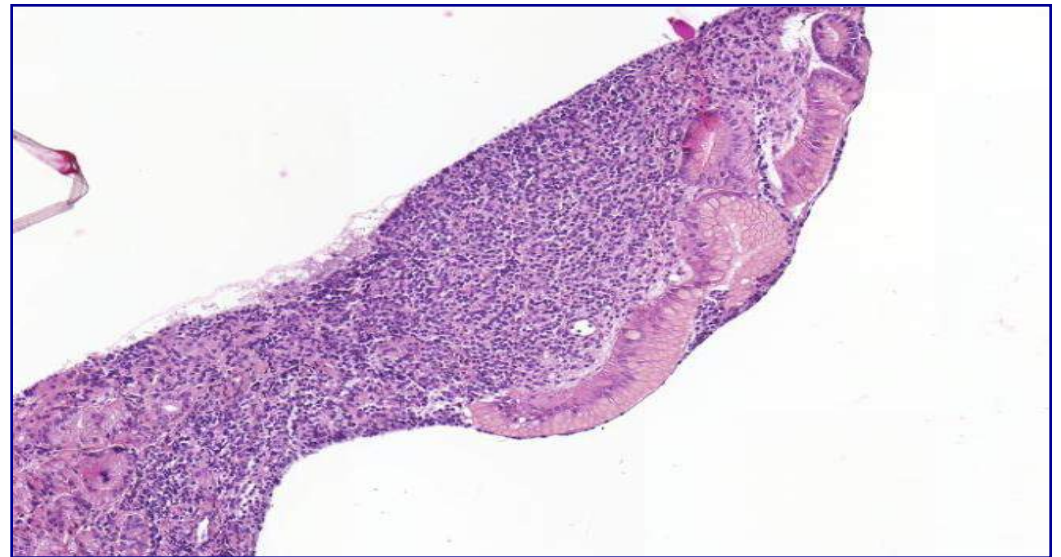
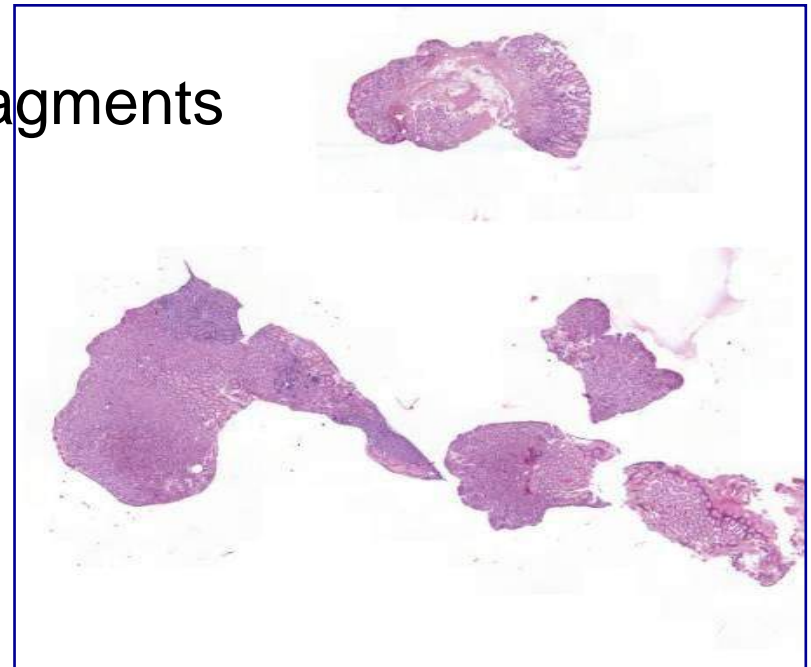
ans

Fibroscopie pour
dyspepsie

Endoscopie:
surélévation
ulcérée du
fundus

Biopsies
adressées pour
anapath

5 fragments



QUESTIONS ???

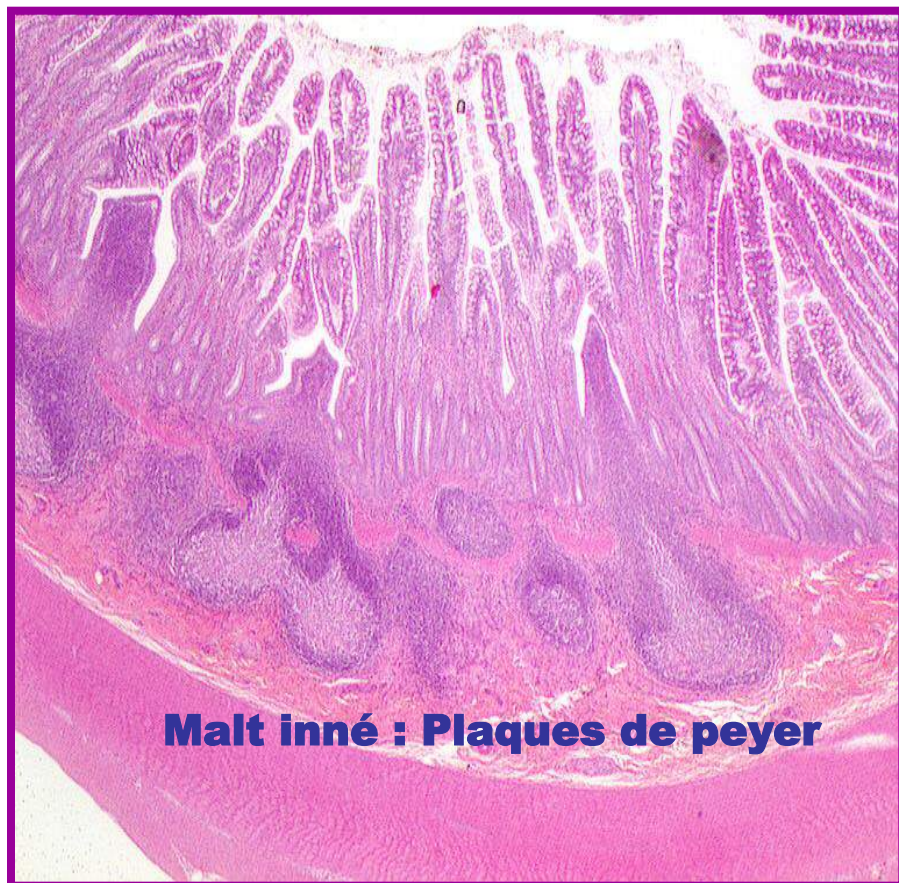
- Gastrite ou Lymphome ?
 - Malt ou non Malt ?
- Faible grade ou Haut grade ?

**Role de
l'Anapath**

***Morphologie – Immunohistochimie – Biologie
moléculaire et cytogénétique***

Concept du **MALT**: **Mucosae-Associated-Lymphoid-Tissue**

Natif: grêle ...

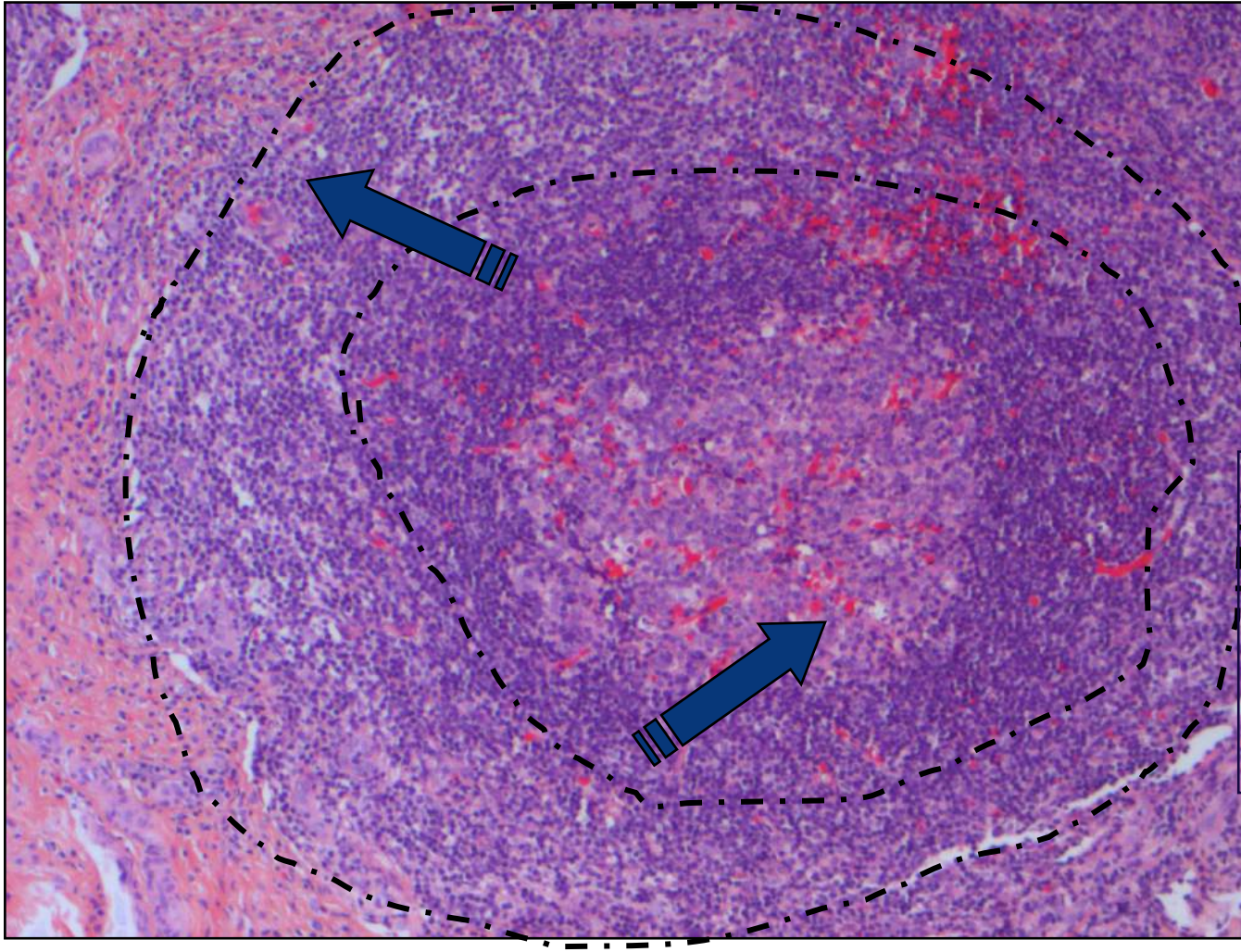


Acquis: stimulation Ag



Lymphome de MALT

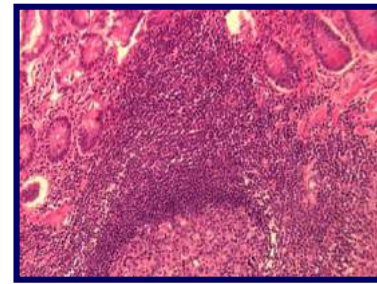
Lymphome B de la zone marginale



**Malt: follicules
lymphoïdes,
zone marginale,
Lc chorion, Lc
intra-épithéliaux**

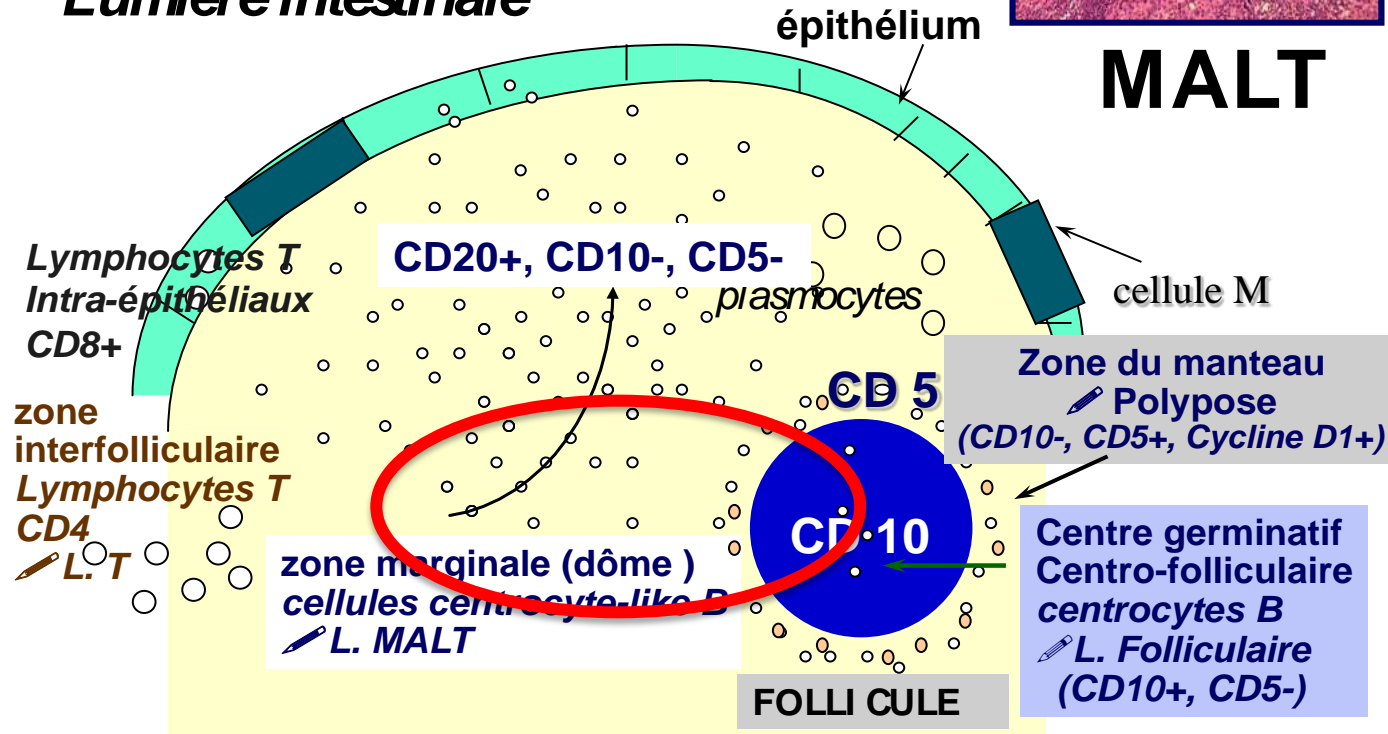
**Lymphome du
Maltmêmes
caractères:
morpho et IHC**

TISSU LYMPHOÏDE DU TUBE DIGESTIF



MALT

Lumière intestinale



Gastrite folliculaire vs Lymphome

Lymphomes gastriques:

Lymphome B zone marginale

Lymphome du Manteau

Lymphome Folliculaire

Lymphome B grandes cellules...

Rôle indirect d'un agent pathogène

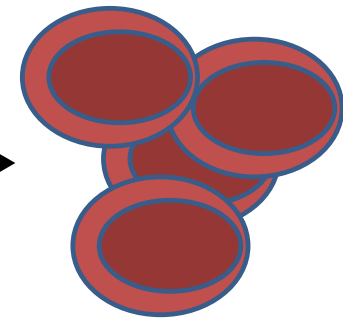
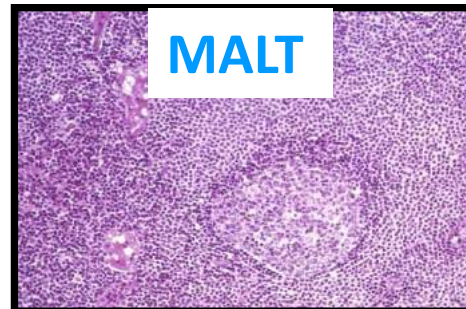
Modèle du lymphome du MALT gastrique

Infection chronique → gastrite chronique → Lymphome

Réponse immunitaire
et inflammatoire

Translocations

*Helicobacter
Pylori*

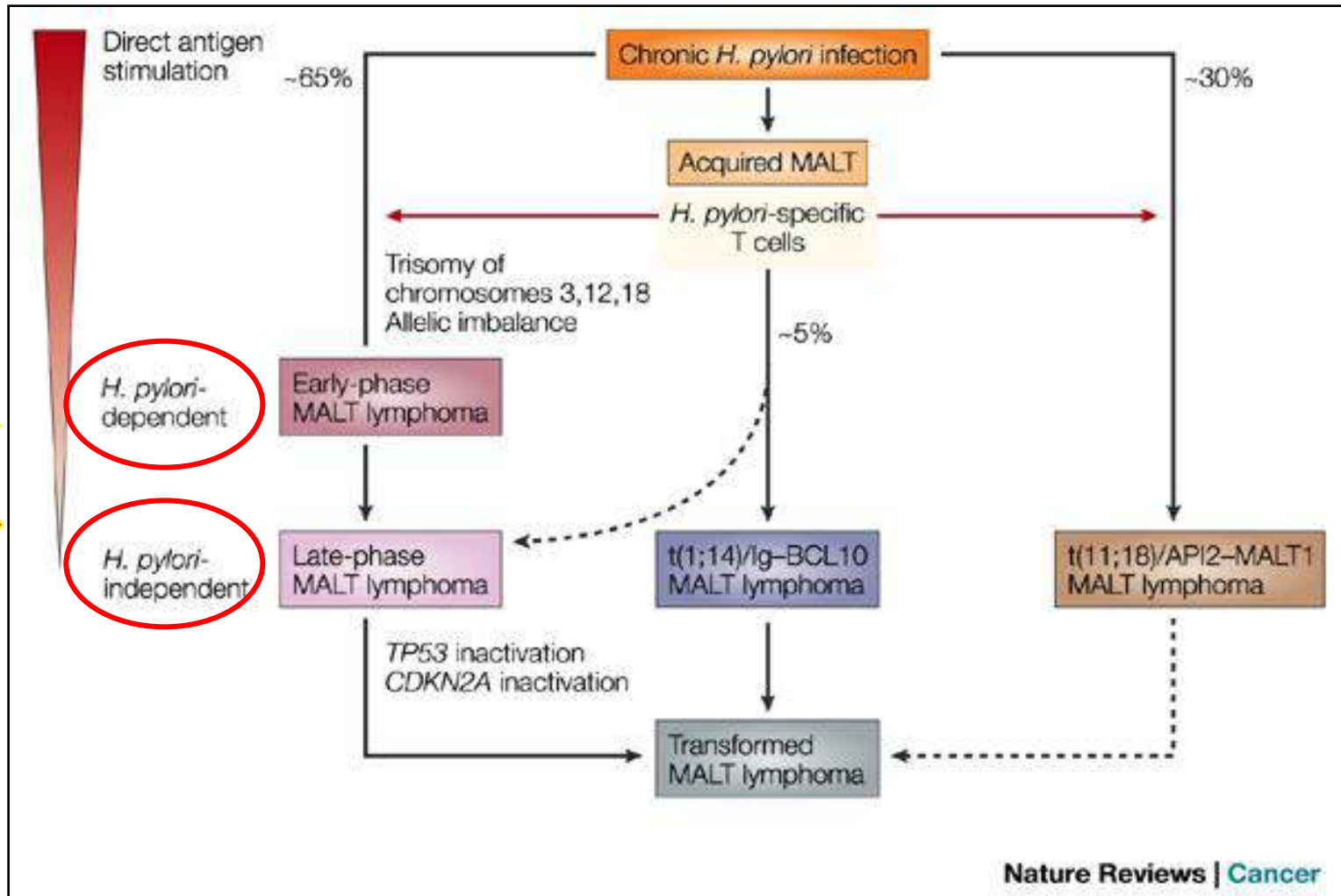


(11;18)
API2/MALT1 t(1,14)
BCL10-IgH t(14;18)
IgH-MALT1 t(3;14)
IgH-FOXP1

Phase Antigène-dépendante

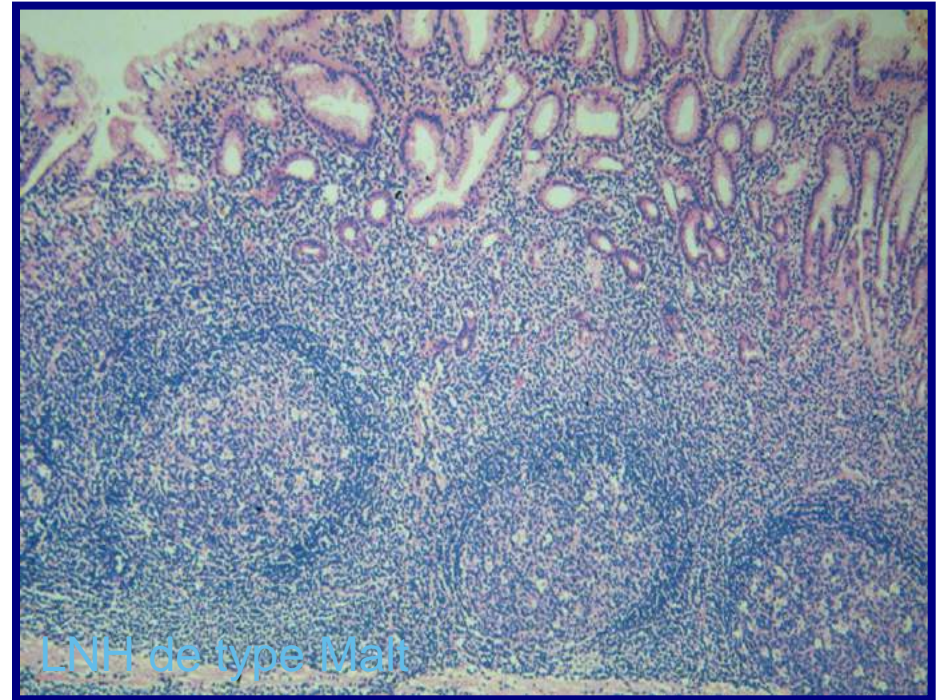
Phase Ag-indépendante

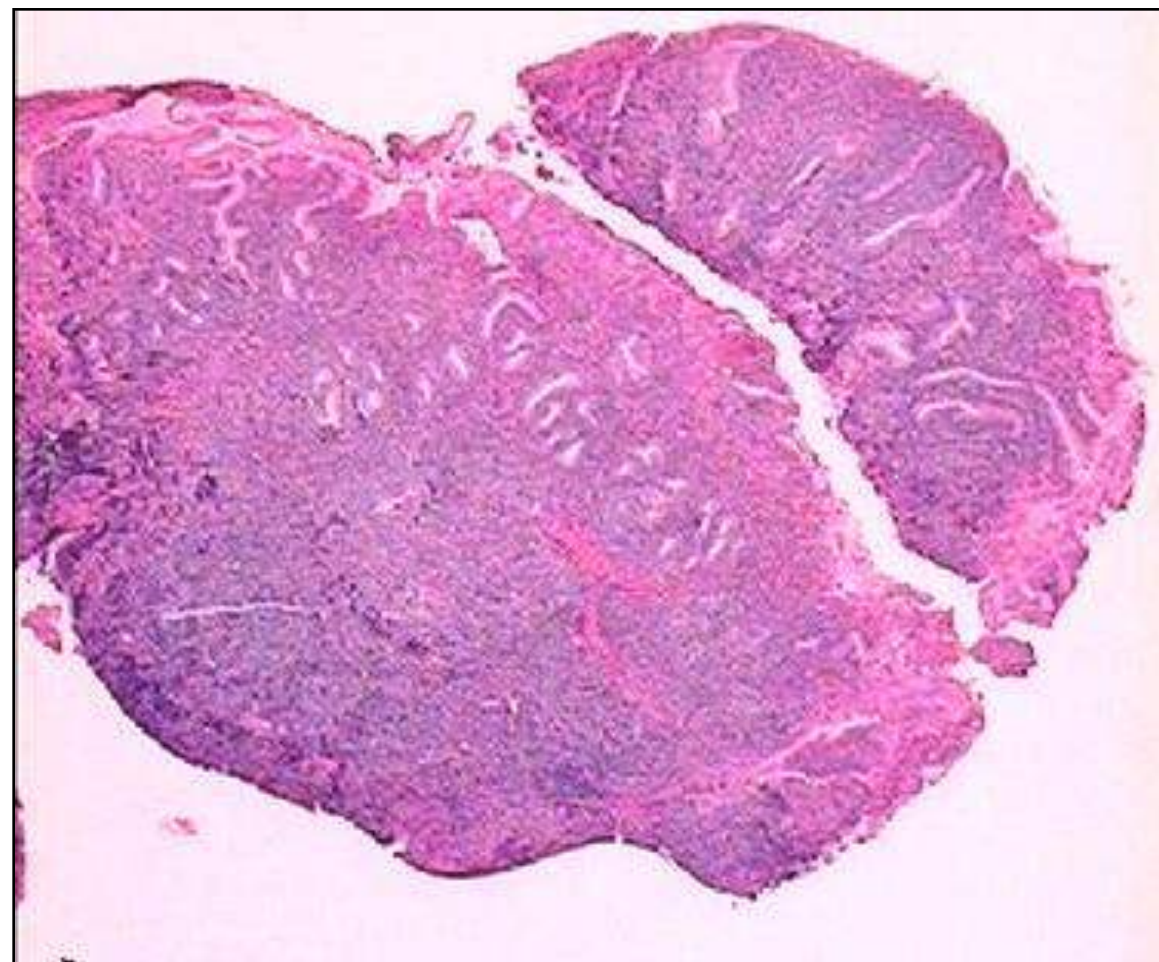
Lymphome gastrique du Malt: Développement Multi-étapes



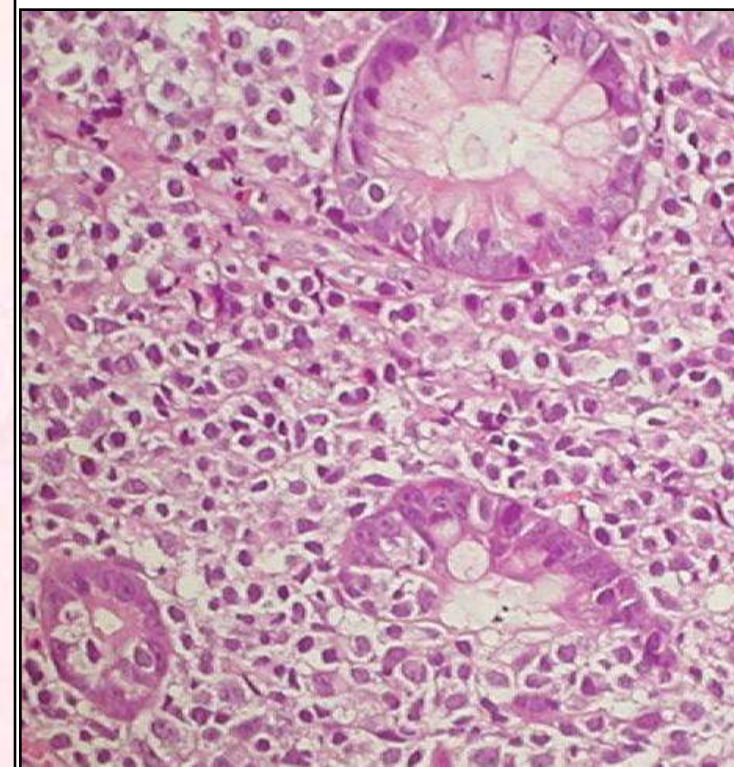
Lymphome Gastrique de la zone marginale (type Malt)

- **Lymphome indolent**
- Prolifération à **petites cellules** centrocyte -like
- Différenciation plasmocytaire
- **Lésions lympho-épithéliales**: destruction glandulaires
- Rares grandes cellules éparses 1 à 10%
- Hyperplasie folliculaire
- Colonisation des follicules
- **Rechercher HP**

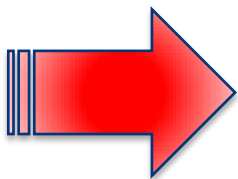




Infiltrat lymphoïde dense diffus à petites cellules



Lésions lympho-épithéliales

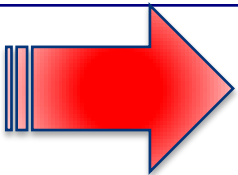
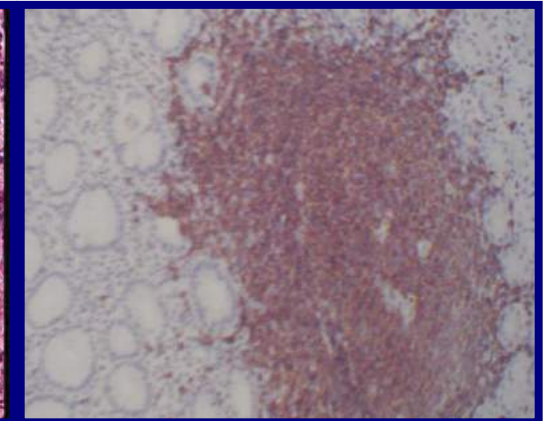
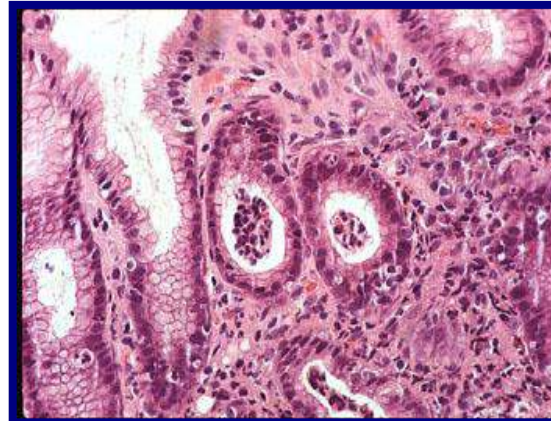
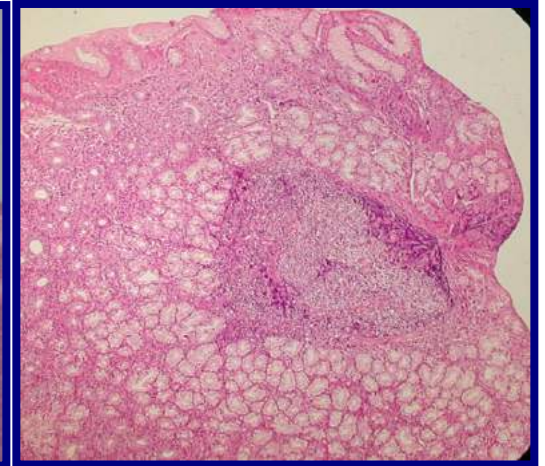
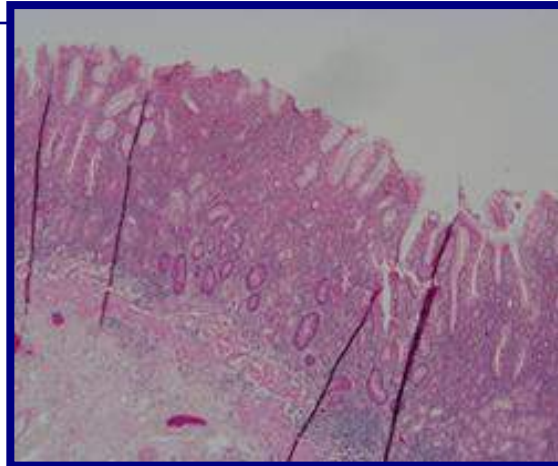


Evaluer le nombre de cellules de grande taille

Diagnostic différentiel

« Gastrite chronique folliculaire »

- Pb fréquent
- Petites Biopsies écrasées
- Infiltrat lymphoïde dense
- Fausses LLE: Pas d'altération épithéliale
- Immunohistochimie

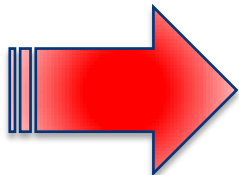


Demander de nouvelles Biopsies ...!

Score de Wotherspoon

Isaacson 1993

Grade	Description
0	Normal
1	Gastrite chronique active
2	Hyperplasie lymphoïde folliculaire
3	Infiltrat lymphoïde suspect du chorion, probablement réactionnel
4	Infiltrat lymphoïde suspect du chorion, probablement tumoral
5	Lymphome B de bas grade de type Malt

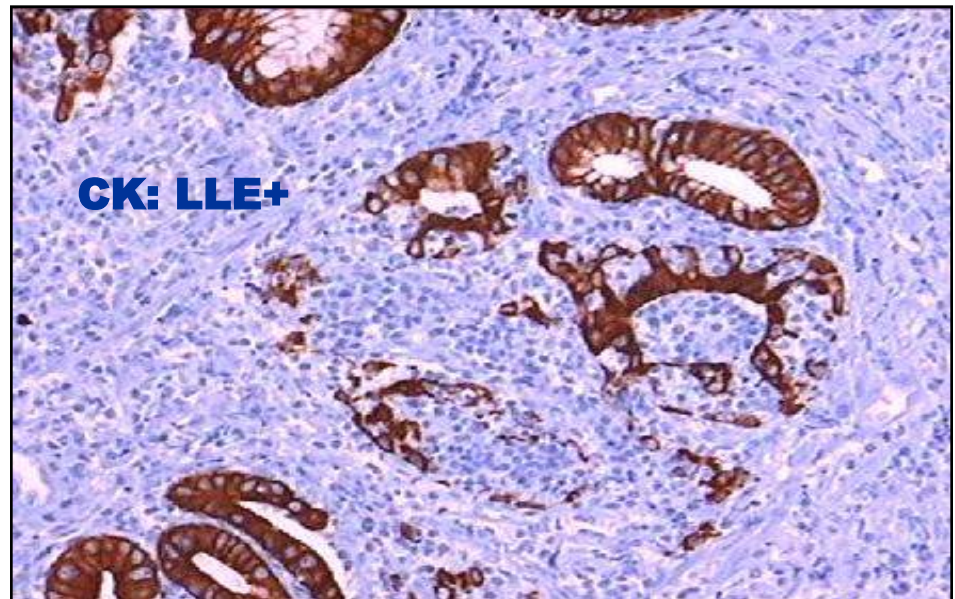
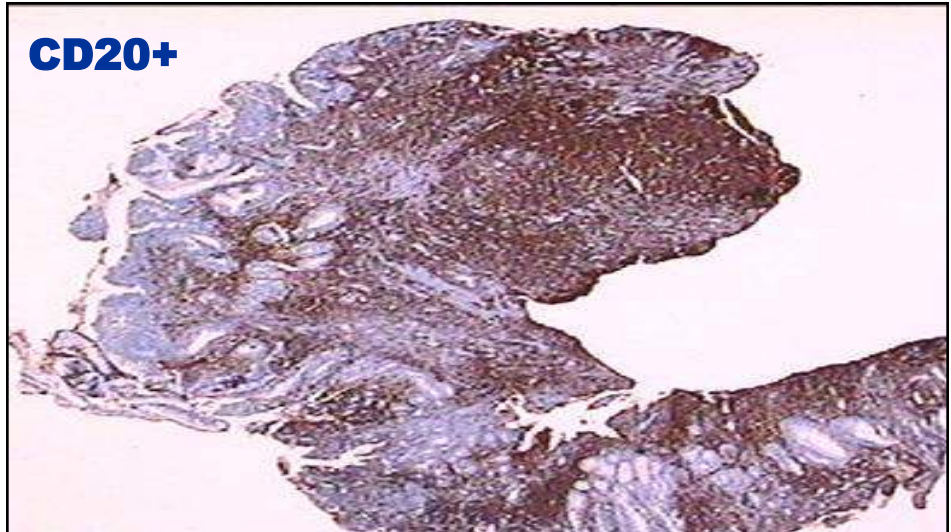


***Témoin des difficultés diagnostiques:
"Zones Grises"***

Immunohistochimie

Immunohistochimie

- Phénotype B zone marginale:
CD20+, CD79a+, CD5-,
CD23-, CD10-, cycline D1-
- Eliminer autres LNH à petites cellules
- Cytokératine: lésions LLE



Génétique du Lymphome ZM gastrique (Malt)

Activation d'oncogène:

- Activation protéine MALT1 \approx 50%
- Activation autres oncogènes (bcl10, FOXP1) < 10 %

Translocations:

t(11;18)(q21;q21): protéine chimérique API2-MALT1 (25 à 60%)

t(1;14) (p22;q32): translocation BCL10-**IGH**

t(14;18)(q32;q21): translocation **IGH**-MALT1

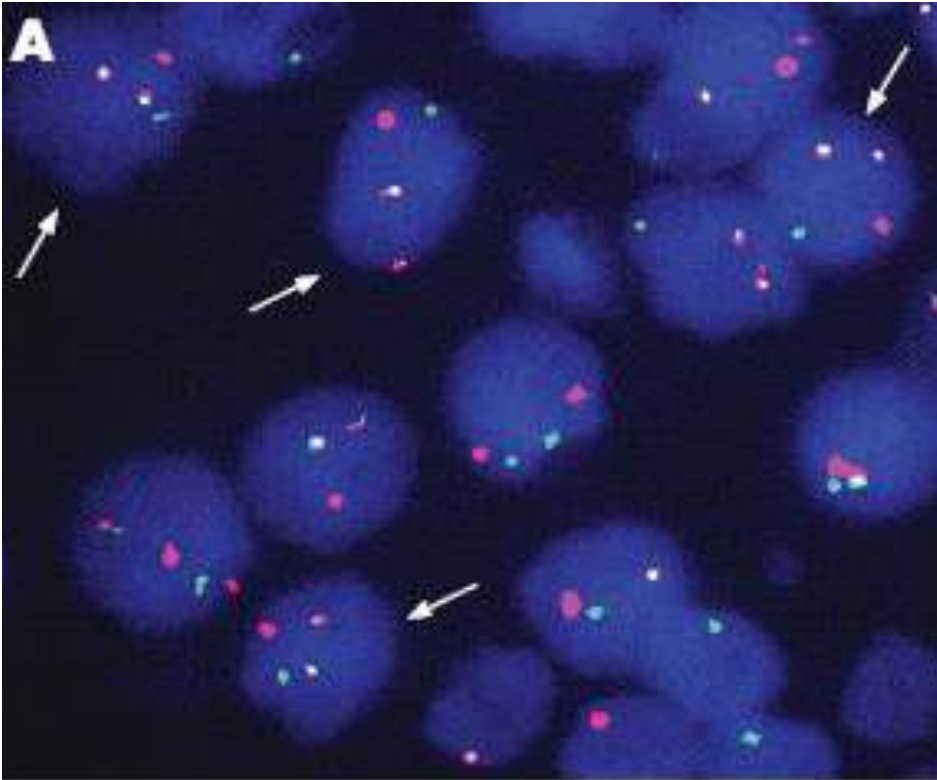
t(3;14)(p14.1;q32): translocation FOXP1-**IGH**

↑ **Copies du gène:** Trisomie 3 ou 18 (jusqu'à 60%)

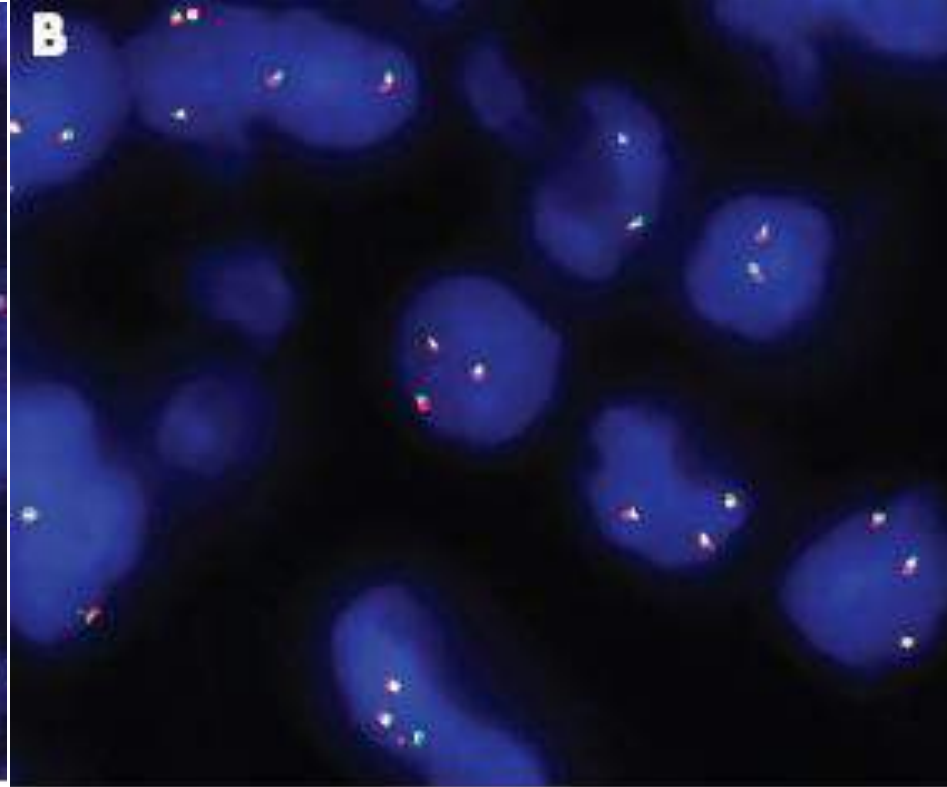
L'apport de la génétique

- **Recherche clonalité B:** gastrite vs lymphome
- **Hybridation in situ (FISH):** translocation, trisomie
- **Limites:**
 - Fixation formol ou congelé,
 - Taille du prélèvement, ciblage de la zone
 - Coût, chronophage
 - Équipement, savoir faire

D'après Nakamura et al



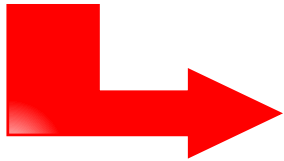
**FISH: t(11;18)(API2;MALT1):
sonde double couleur,
fusion-translocation**



**Extra-copies MALT1: FISH
avec une sonde MALT1
double couleur break-apart**

Intérêt de la FISH

t(11;18)(q21;q21)



Aide au diagnostic: absente dans gastrite

Associée aux cas HP négatifs

Associée aux cas résistants à l'éradication HP

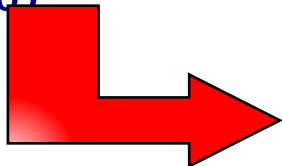
Associé à des stades avancés

Peu de transformation DBCL

Extracopies MALT1

(trisomie 18 partielle)

(5%)



Associé à la progression et à la rechute.
Facteur mauvais pronostic

Lymphome du MALT: évolution et traitement

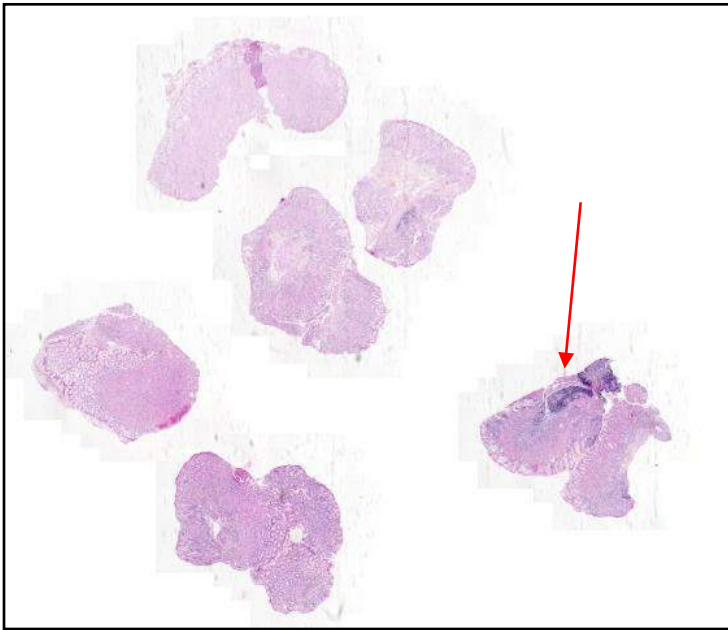
- Lymphome d' évolution **indolente**
- **Eradication HP**: rémission complète
- **t(11;18)** résistance à éradication HP
- Survie à 5 ans : 60 à 90 %
- Facteurs bon pronostic: **jeune âge, stade superficiel, translocation IGH/oncogène**
- Facteurs mauvais pronostic: **invasion profonde**

Régression lymphomateuse post-traitement

- Fibrose cicatricielle, ↓ infiltrat B ↓ LEL
- Délai de rémission complète: 4-6 semaines à 18 mois
 - Disparition rapide des lésions lympho-épithéliales
 - Eradication HP: délai
 - Disparition clone B: après régression histologique
- **Score de régression (GELA)**

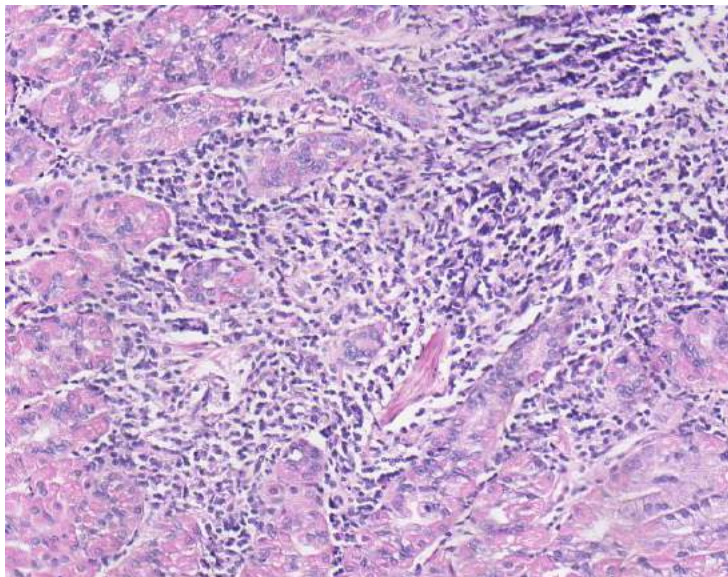
*Copie-Bergman C
et al, Gut
2003;52:1656*

Mme Fatima...Biopsies contrôle à 4 mois après traitement



Réactionnel
vs
Lymphome

Réponse ??



**Score de régression des
lymphomes MALT du GELA
(Copie-Bergman, 2003)**

Score de régression des lymphomes MALT du GELA (Copie-Bergman, 2003)

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

LEL: Lympho-epithelial lesions

LP: lamina propria

NC: no change

CR: Complete remission

pMRD: probable minimal residual disease

rRD: responding residual disease

Score de régression des lymphomes MALT du GELA (Copie-Bergman, 2003)

- **Réponse tumorale: endoscopie** (cicatrisation macroscopique) + **histologique** (classif. du GELA)
- **Rémission clinique complète:**
CR (complete response)
pMRD (probable minimal residual disease)
- Si échec: Radiothérapie ou chimiothérapie

Facteurs prédictifs de réponse au TT anti-HP

- Profondeur de l'invasion dans paroi gastrique
- Status HP au diagnostic
- Présence/absence de composante grandes cellules
- Immunohistochimie
 - nuclear bcl-10 - nuclear NF-kB
- Anomalies moléculaires
 - t(11;18) +++
 - t(1;14), Trisomy 3

Lymphome Gastrique ZM type Malt

Ce qu' il faut retenir:

- **LNH indolent :**

Pas d'urgence → Diagnostic certain ++

Ne pas hésiter à refaire des Biopsies

- **MUTIFOCALITE +++:**

Cartographie : **BIOPSIES XXX** qualité

- **Evaluation degré d' infiltration pariétale:**

> *sous muqueuse: peu de réponse antiHP*

- **Evaluer composante à grandes cellules :**

Lymphome agressif

- **Rechercher HP**

Lymphome Malt vs Non Malt

Lymphome Malt vs Non Malt: **ATCD IHC**

Lymphome à cellules du Manteau: polypose,
Cycline D1

Lymphome folliculaire: rare, duodénum !!

Atteinte secondaire à tous les autres

Lymphomes Agressifs

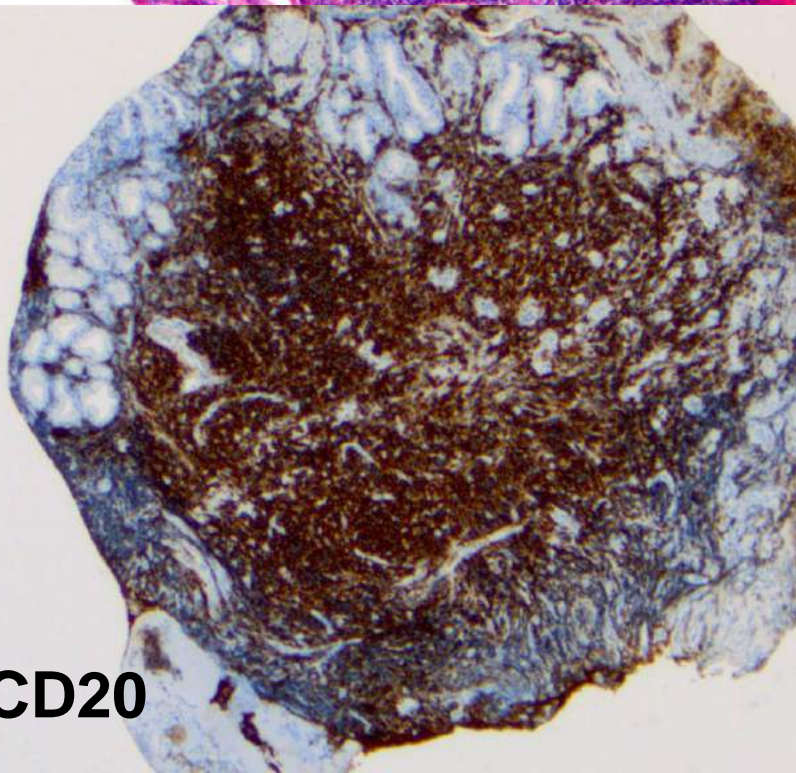
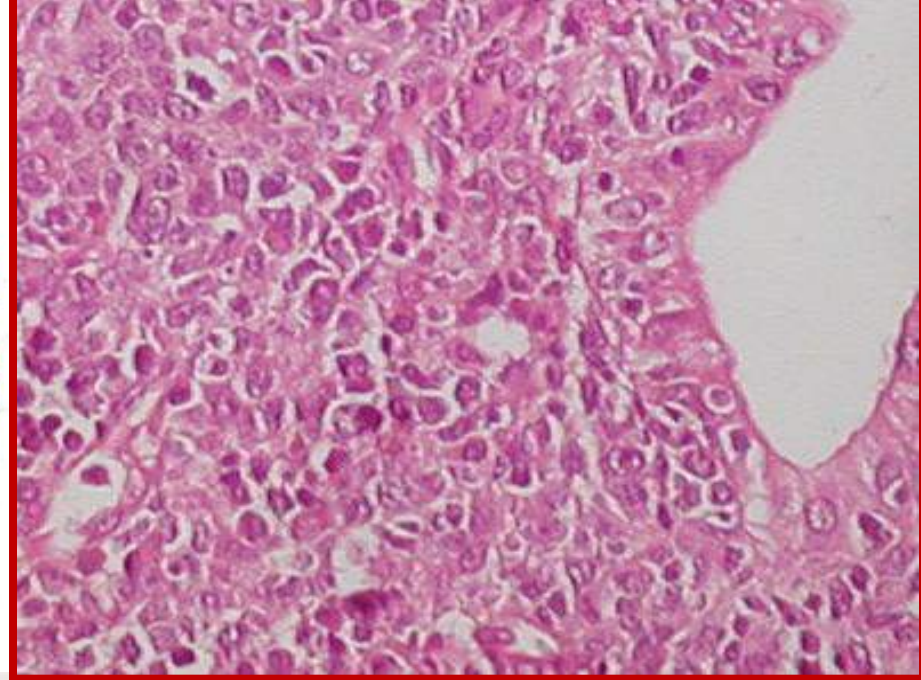
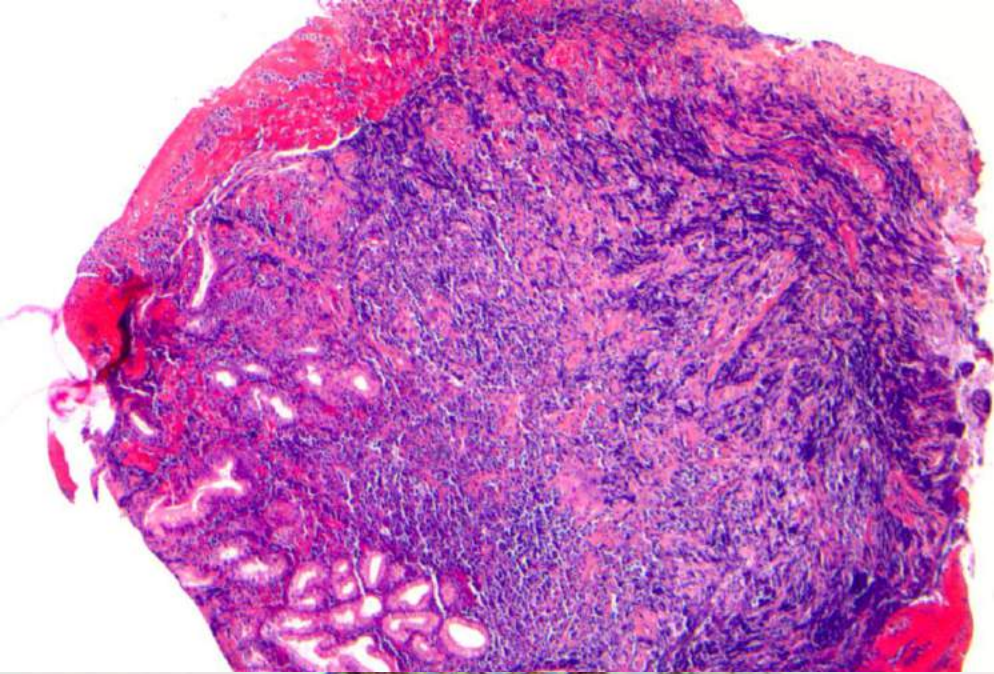
**Lymphome B à grandes cellules: de
novo ou transformé**

Lymphome de Burkitt

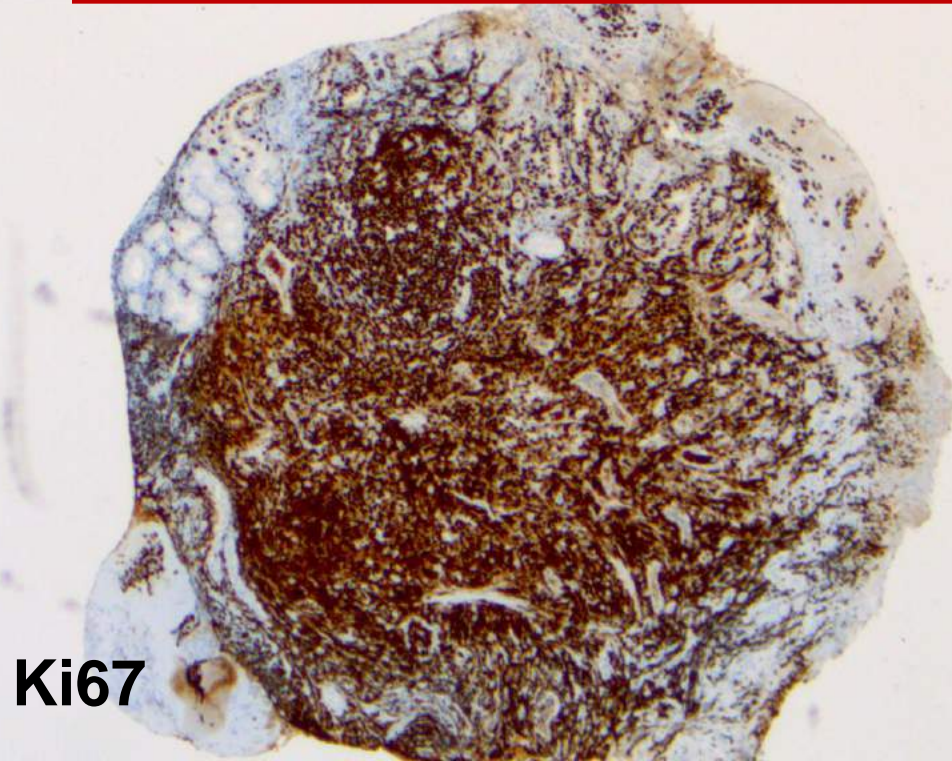
Autres

Le lymphome B diffus à grandes cellules

- **Transformation d'un Malt en DBCL: si**
agrégation grandes cellules > 20%:
transformation en DBCL
 - Rares : 8 % des MALT
 - Intitulé: **Lymphome B diffus à grandes cellules avec contingent de MALT**
- **Lymphome B diffus à grandes cellules**
 - Ulcération +++ , Grandes cellules
 - Index de prolifération élevé.
 - **Diagnostic différentiel : carcinome IHC**
- **Toujours Rechercher HP +++**



CD20



Ki67

Lymphomes gastriques: quelques aphorismes

- L' aspect endoscopique n'est pas prédictif de la nature du lymphome
- La présence d' adénopathies périphériques est peu compatible avec le diagnostic de lymphome de la zone marginale du MALT gastrique
- **Le diagnostic histologique est difficile: surtout phase précoce:**
Biopsies multiples + immunohistochimie
- Tous les lymphomes à petites cellules ne sont pas des lymphome du MALT bas grade:.....!!!! ex lymphome du Manteau

Le compte Rendu d'Anapath

- **Le Diagnostic / WHO 2010**

Préciser site +++ (biopsies séparées)

Chercher HP +++

Chercher composante grandes cellules !!!

IHC +++

Si FISH disponible t(11; 18)

- **Diagnostic Douteux: morpho + IHC:**

**C/C descriptive, Site +++,
recommander un Mapping biopsiques**

- **Suivi TT anti-HP: Score GELA !!! , HP ?**

Comparer aux biopsies antérieures.

CONCLUSION

- Le diagnostic d'un lymphome digestif: **Biopsies multiples +++++** analyse **histologique**, **immunohistochimique +++** voire moléculaire
- Tout infiltrat lymphoïde gastrique n'est pas un lymphome du Malt (Gastrite , autres lymphomes)
- Facteurs pronostiques et prédictifs histologiques



La prise en charge d'un lymphome digestif multidisciplinaire