ACTA GASTROENTEROL LATINOAM - MARZO 2007; VOL 37: Nº 1

Estudio y manejo actual de los linfomas MALT gástricos (LMALT-G)

Miguel Castro Ríos,[1] Irma Slavutsky[2]

Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37:55-66

Introducción

Los linfomas MALT representan el 8% de los linfomas no-Hodgkin y constituyen el 50% de los linfomas gástricos. El estómago tiene una mucosa carente de tejido linfático y los LMALT-G se desarrollan en el contexto de una inflamación crónica de la mucosa gástrica, producida en el 92% de los casos por la infección del *Helicobacter pylori (Hp.).*

El LMALT-G fue descripto por Isaacson y col, en 1983, considerado como una entidad específica en la clasificación de linfomas de la REAL/WHO, por sus aspectos anatomopatológicos, inmunológicos y moleculares semejantes, con una denominación actual de "Linfoma Extranodal de la Zona Marginal del Tejido Linfoide Asociado a Mucosas de Células B", aunque retiene el nombre de "Linfoma MALT". Son linfomas extranodales de bajo grado, de curso indolente, un pronóstico excelente, larga sobrevida (> 90% a 5 años) con diferentes tratamientos, y transformación infrecuente a linfomas de alto grado.

En los últimos años se han producido avances muy importantes en el estudio y tratamiento de los LMALT-G, relacionados con:

1) El reconocimiento de la fisiopatogenia, la forma por la cual el *Hp.* estimula al linfocito T y éste lleva al crecimiento monoclonal de linfocitos B de la mucosa gástrica.

2) La detección de alteraciones genéticas características, como la t(11;18) que tiene implicancias pronósticas y terapeúticas definidas.

3) Una mejor estadificación, demostrando una mayor frecuencia de diseminación intramucosa, con compromiso frecuente de ganglios regionales y la diseminación a sitios distantes.

4) El tratamiento conservador del estómago, con iguales o mejores resultados con quimio y/o radioterapia; y al no poder confirmarse macroscópicamente la diseminación tumoral, la cirugía ha quedado relegada al tratamiento de las complicaciones como la hemorragia o perforación y ocasionalmente para el diagnóstico.

Estos avances han cambiado radicalmente el enfoque de esta patología y han aparecido, en los últimos años, numerosas publicaciones que han puesto énfasis en los distintos aspectos clínicopatológicos, moleculares y terapéuticos del L MALT-G. Aquellas que consideramos más importantes para su mejor manejo las presentamos a continuación.

1. Erradicación del *Helicobacter pylori* en linfomas gástricos del tejido linfoide asociado a mucosas. Resultados de una serie de 196 pacientes.

Wündisch T, Mösch C, Neubauer A & Stolte M. Leukemia & Lymphoma 2006;47:2110-2114.

Es uno de los más recientes trabajos retrospectivos con un buen número de pacientes que evaluó la respuesta del linfoma MALT gástrico a la erradicación. Se recolectaron datos de 196 pacientes entre los años 1993 a 2003 para determinar la seguridad y eficacia de la erradicación y fueron comparados con datos de 210 pacientes tratados en el mismo período en 2 pruebas clínicas prospectivas. Todos los pacientes pertenecían a una sola institución. Los criterios de inclusión fueron: 1) el diagnóstico histológico de LMALT-G, *Hp.* positivo; y 2) trata-

[1]*Hematólogo del Hospital de Gastroenterología Bonorino Udaondo. Docente del Curso Superior de Médicos Hematólogos de la Sociedad Argentina de Hematología.*

[2]*Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia Nacional de Medicina. Investigadora Independiente CONICET.*
E-mail: mcastrorios@fibertel.com.ar

miento de erradicación con un régimen *standard* en pacientes fuera de una prueba clínica.

Se enviaron cuestionarios a los médicos tratantes y se obtuvo información adecuada en 196 de 240 pacientes (82%). Se estudiaron 96 mujeres y 100 hombres con una media de edad de 72 años (71% mayores de 75 años). La remisión fue evaluada y basada en el análisis histológico. Luego del primer curso de tratamiento fueron erradicados 164 pacientes (84%) y 29 pacientes (15%) necesitaron una 2ª y 3ª línea de tratamiento antibiótico. 47 pacientes (24%) no respondieron o lo hicieron parcialmente a la erradicación y fueron enviados para una terapia alternativa. 146 pacientes entraron en remisión completa (RC), (74%) entre 1 y 13 meses (media de 3 meses). La media de seguimiento endoscópico fue de 27 meses (0 a 120 meses) y 32 pacientes (16%) fueron seguidos más de 5 años. Luego de la primera RC el 21% no hizo endoscopías controles, 1 solo control endoscópico el 20% y 2 a 5 controles endoscópicos el 44%. Luego de la respuesta inicial en 13 pacientes se encontró enfermedad residual a los 2 a 12 meses de la RC, 10 de ellos entraron en una 2ª RC sin tratamiento adicional, y 2 pacientes mantuvieron las lesiones estables entre 7 y 32 meses. 5 pacientes recayeron en una media de 15 meses (4-90 meses), 2 de ellos asociados a reinfección. La sobrevida a 5 años fue del 94%.

El tratamiento anti-*Hp.* en primera línea, para los LMALT-G, es aceptado y ampliamente usado en la actualidad. Se recomienda realizar una adecuada estadificación para determinar quiénes son candidatos solo a erradicación o quiénes necesitan además radio y/o quimioterapia. En este trabajo no se realizó una adecuada estadificación pero, sin embargo, la respuesta y evolución fue semejante a los 2 trabajos paralelos con una estadificación más exhaustiva realizados simultáneamente, demostrando la benignidad y el buen pronóstico de los LMALT-G.

El porcentaje de erradicación obtenido y el porcentaje de pacientes que entraron en RC es semejante a los resultados de otras series (76% en promedio en estadío IE). No es sorprendente la pérdida del seguimiento endoscópico de la mayoría de los pacientes, y esto está relacionado al grupo etario, a las dificultades en convencer a los pacientes a repetir endoscopías cuando se encuentran asintomáticos y, en nuestro país, se añade que en el medio público las endoscopías se realizan generalmente sin anestesia y el tiempo de espera es de varios meses, y cuando no, los endoscopios no están en condiciones para ser utilizados.

Los autores demostraron enfermedad residual luego de la RC, y cuando no hay lesión macroscópica endoscópica, las lesiones o retrogradan espontáneamente o pueden quedar en estado quiescente por mucho tiempo. El porcentaje de recaída es similar a otras series y no siempre relacionadas a reinfección por el *Hp.,* y se desconoce la causa del crecimiento tumoral sin el estímulo antigénico de estos pacientes.

Se refuerza con este trabajo la indicación del tratamiento antibiótico para los LMALT-G en primera línea, con monitoreo endoscópico a los 2 y 6 meses.

La presencia de lesiones moleculares residuales, con el paciente asintomático y mejoría endoscópica no requiere una intervención terapeútica inmediata y puede realizarse la técnica de *watch and wait* ya que todavía se desconoce quiénes y en cuanto tiempo progresarán, y quiénes tendrán una remisión espontánea; y si bien el estudio molecular es de importancia, la clínica y la endoscopía continúan siendo los pilares en la decisión del tratamiento.

2. Patogénesis molecular de los linfomas del tejido linfoide asociado a mucosas.

Farinha P, Gascoyne R. J Clin Oncol 2005;23:6370-6378.

Patogénesis molecular de los linfomas MALT: dos caminos de señalización sustentan el efecto antiapoptótico de la proteína de fusión API2-MALT.

Nakagawa M, Seto M, Hosokawa Y. Leukemia 2006; 20:929-936.

Ambos trabajos efectúan una exhaustiva revisión de los mecanismos moleculares involucrados en la patogénesis de los linfomas de MALT, presentando información complementaria, por lo que se comentarán en forma conjunta.

Alteraciones citogenéticas

Actualmente sabemos que los linfomas no-Hodgkin (LNH) se encuentran asociados a alteraciones genéticas específicas estrechamente asociadas a la histología, el fenotipo y el curso clínico de la enfermedad. Esta situación es también válida para los linfomas de MALT, en los que se han descripto diferentes alteraciones cromosómicas recurrentes, tanto

numéricas como estructurales, presentes en los distintos sitios anatómicos. Entre las anomalías numéricas, las trisomías 3 y 18 se observan como única alteración en el 22% del total de los linfomas de MALT y en el 14% de los LMALT-G.[1] Las anomalías estructurales incluyen 4 translocaciones recurrentes estrechamente asociadas al desarrollo de estos linfomas (Tabla 1):

1) t(11;18)(q21;q21): es la anomalía más frecuente, correspondiendo al 30-35% de los linfomas de MALT y al 22-24% de los LMALT-G.[1-2] Determina la fusión de los genes *API2* (*apoptosis inhibitor*-2) ubicado en el cromosoma 11 (11q21) y *MALT1* (MALT *lymphoma-associated tranlocation*) localizado en el cromosoma 18 (18q21), generando el transcripto de fusión *API2-MALT1*.[3] El gen *API2* se expresa en células linfoides y es un fuerte inhibidor de la apoptosis, perteneciente a la familia de genes *IAP* (*inhibitor of apoptosis*). El gen *MALT1* participa en la activación de una proteína denominada NF-κB (*nuclear factor kappa B*) que actúa como un importante regulador de la expresión génica. Esta translocación es específica de los linfomas de MALT, encontrándose generalmente como única anomalía. Está significativamente relacionada con la infección por cepas de *Hp.* CagA-positivas que se asocian con respuesta inflamatoria y con la inducción de potentes quemokinas, como la interleukina 2, que causan una activación neutrofílica generadora de agentes genotóxicos que dañan al ADN.[2] Se la observa asociada a tumores diseminados y a un comportamiento clínico agresivo con falta de respuesta a la erradicación de *Hp.* Por inmunohistoquímica (IHQ), en células normales la proteína API2 se localiza en el núcleo y el citoplasma, en tanto que MALT1 se ubica en el citoplasma, al igual que el transcripto API2-MALT 1, presente en las células portadoras de la t(11,18).

2) t(1;14)(p22;q32) y su variante t(1;2)(p22;p12). Se la observa en el 1-2% del total de los linfomas de MALT y en el 3-4% de los LMALT-G.[2, 4] La misma determina la yuxtaposición del gen *BCL-10* ubicado en 1p22 con la cadena pesada (IgH), (14q32) o liviana kappa *(IgLκ)*, (2p12) de las inmunoglobulinas *(Igs)*, llevando a la sobrexpresión nuclear aberrante de BCL-10, que puede ser visualizada por IHQ. BCL-10 es una proteína intracelular esencial para el desarrollo y función de los linfocitos B y T maduros que se encuentra involucrada en el camino de señalización de NF-κB.[5] Esta translocación también es específica de los linfomas de MALT, puede estar acompañada de otras anomalías citogenéticas y suele encontrarse en pacientes con estadios avanzados que difícilmente responden a la erradicación de *Hp.*[6]

3) t(14;18)(q32;q21): Corresponde al 15-20% del total de los linfomas de MALT y sólo al 1,4% de los L MALT-G,[1] pudiendo estar acompañada de otras anomalías, como trisomías de los cromosomas 3, 12 ó 18. Al igual que en el caso anterior el gen MALT 1 queda bajo el control de *IgH* (14q32), lo que determina su expresión desregulada y la activación de NF-kB, mediada por BCL-10.[7] Consistentemente con estos hallazgos, los linfomas de MALT con t(14;18) tienen fuerte expresión citoplasmática de MALT 1 y BCL-10.

4) t(3;14) (p14.1;q32): Esta es la anomalía más recientemente descripta en linfomas de MALT,[8] habiéndose detectado en un único caso de LMALT-G.[9] Determina la yuxtaposición del gen *FOXP1* (*forkhead box protein* P1) (3p14.1), con la cadena pesada de las Igs, generando la sobrexpresión constitutiva de la proteína FOXP1, conocido factor de transcripción que participa en la regulación génica. A diferencia de las otras translocaciones mencionadas, la t(3;14) no es específica de linfoma de MALT, habiéndose detectado en otros subtipos histológicos de LNH-B.[9]

Un estudio reciente detectó un pequeño número de casos con rearreglos del gen *BCL-6*, localizado a nivel de 3q27 (6/306; 1,9%), empleando la técnica de FISH,[10] uno de los cuales correspondía a un LMALT-G. No obstante, estos datos preliminares deben ser confirmados con nuevos estudios.

Tabla 1. *Rearreglos genómicos característicos de linfoma de MALT.*

Alteración cromosómica	Genes involucrados	Frecuencia (%) Total MALT	L MALT-G
t(11;18)(q21;q21)	*API2-MALT1*	30-35	22-24
t(1;14)(p22;q32) t(1;2)(p22;p12)	*BCL-10-IgH* *BCL-10-IgLκ*	1-2	3-4
t(14;18)(q32;q21)	*IgH-MALT1*	15-20	1,4
t(3 ;14)(p14.1;q32)	*FOXP1-IgH*	3	*
+3, +18		22	14

* Un único caso descripto (9)

Patogénesis molecular

Como se mencionó precedentemente, el LMALT-G se originaría en respuesta a una inflamación crónica de la mucosa gástrica producida por el *Hp.,* que llevaría al desarrollo de linfocitos B mediados por células T, vía la activación de CD40 ligando y del factor NF-κB (*nuclear factor kappa B*). Dicho factor NF-κB resulta esencial para la sobrevida y activación de los linfocitos y cumple una función vital en los mecanismos de respuesta inmune, inflamación y apoptosis.[11,12] Estudios recientes muestran que las moléculas BCL-10, MALT 1 y CARMA1 [CARD; CA*spase Recruit Domain*), *membrane-associated guanylate kinase* (MAGUK), *protein* 1], participan en la activación de NF-κB, e indican que BCL-10 promueve la activación de NF-κB a través de MALT 1 y del modulador NEMO (NF-κB *essential modulator*),[13,14] con la siguiente secuencia:

• La estimulación antigénica y CD40 ligando activan NF-κB en forma sinérgica a través de la formación de un complejo ternario integrado por CARMA 1-BCL 10-MALT 1.

• En este complejo BCL-10 induce la oligomerización y activación de MALT 1.
• MALT 1 activado induce la ubiquitinización del modulador NEMO.
• ésto liberaría al complejo IKK (I-κB kinasa), generando la fosforilación y degradación de I-κB y la liberación de NF-κB, que entraría al núcleo celular activándose.
• Una vez allí, NF-κB activaría otros genes asociados con proliferación y sobrevida de los linfocitos.
• Se cree que en este proceso podría también intervenir TRAF-6 (TNF *receptor-associated factor* –6).

Este camino de señalización corresponde a los linfomas de MALT que presentan las translocaciones t(1;14) o su variante t(1;2) y la t(14;18), en los cuales la expresión desregulada de BCl-10 o MALT 1, respectivamente, inducen la ubiquitinización de NEMO llevando a la activación de NF-κB y de sus genes blancos. Estos pacientes desarrollan un LMALT-G HP-dependiente que puede responder al tratamiento antibiótico y en el que el agregado de otras lesiones genéticas podría llevar al establecimiento de un LMALT-G HP-independiente y a la posterior progresión a un linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) de alto grado de malignidad.

Por otra parte, en los linfomas de MALT con t(11;18) el transcripto de fusión *API2-MALT1* puede activar directamente a NF-κB y generar el desarrollo de un LMALT-G HP-independiente, resistente al tratamiento antibiótico. Es interesante destacar que esta activación va a incluir también a *API2* y al gen de fusión *API2-MALT1*, determinando una fuerte supresión de la apoptosis a través de la activación de genes inhibidores de la misma. Asimismo, el transcripto de fusión *API2-MALT1* posee un mecanismo nuevo de auto activación que incrementa su propia expresión, resultando en una activación permanente de NF-κB y en la producción de estímulos antiapoptóticos continuos y sostenidos que juegan probablemente un importante rol en la patogénesis de los linfoma de MALT.[15]

En cuanto a la t(3;14), se sabe que los linfomas de MALT portadores de la misma presentan sobrexpresión de la proteína FOPXP1, que también se encuentra sobrexpresada en los pacientes con trisomía del cromosoma 3, sugiriendo que el número de copias del mismo podría ser otro mecanismo de desregulación génica.

Progresión y transformación

Como se mencionó anteriormente, el linfoma de MALT-G puede progresar de un linfoma bajo grado de células pequeñas a un LBDCG de alto grado, situación confirmada por estudios de clonalidad de las cadenas de Igs.[16] Si bien los mecanismos que llevan a la progresión de un linfoma de bajo grado a otro más agresivo no son claros, sabemos que al igual que en otros LNH se encuentran ligados a la adquisición de nuevas alteraciones genéticas asociadas a la transformación histológica. Entre ellas se han descripto mutaciones y pérdidas alélicas de *TP53*,[17] hipermetilación de los genes *p15 y p16* y deleciones de *p16*.[18-20] También se ha detectado un aumento de actividad de telomerasa.[21] Asimismo, el análisis por CGH (*Comparative genomic hybridization*) ha permitido detectar que la t(11;18) por lo general se presenta como única anomalía, con estabilidad genética y falta de progresión a un linfoma de alto grado. Por el contrario, los pacientes sin esta translocación pueden presentar ganancia del cromosoma 3, amplificación de la región 3q26.2-27 y de 2p13-15, así como numerosos desbalances genómicos durante la progresión, que indican un alto grado de heterogeneidad molecular.[22-23] También se observó un alto nivel de metilación del ADN en el grupo de pacientes con linfoma de MALT HP-dependientes, que lleva a mencionar la presencia de un fenotipo metilador en los mismos.[24]

Inmunohistoquímica

El linfoma de MALT presenta una expresión variable de las proteínas BCL-10 y MALT1, dependiendo de la translocación asociada. Los pacientes con t(11,18) y t(1;14) muestran una fuerte expresión nuclear de BCL-10, la que se originaría por mecanismos diferentes, relacionados con el estatus de la proteína MALT1, que contiene una señal de exportación nuclear (NES) capaz de regular la localización citoplasmática de BCL-10. En el caso de la t(11;18) esta expresión nuclear de BCL-10 estaría relacionada con una menor cantidad de proteína MALT1 disponible debido a la presencia del transcripto de fusión API2-MALT1, en tanto que en el caso de la t(1;14), la sobrexpresión de BCL-10 resultaría en una retención nuclear de la misma.[25] Por el contrario, la presencia de la t(14;18) se encuentra asociada a una fuerte expresión citoplasmática tanto de BCL-10 como de MALT1.

En conclusión, estos 2 trabajos de revisión sobre la patogénesis molecular de los linfomas de tipo MALT que hemos resumido remarcan los aspectos citogenéticos de estos linfomas en los que diferentes translocaciones impactan en un mismo camino de transducción de señales, relacionado con la activación de NF-κB, dando origen al desarrollo de una misma entidad clinico-patológica. Simultáneamente, son necesarios más estudios para definir el mecanismo molecular de los linfomas de MALT que no tienen estas translocaciones, siendo posible que haya alteraciones génicas aún no detectadas que involucren el camino de señalización del receptor del antígeno que lleva a la activación de NF-κB.

3. Resultados de la radioterapia sobre los linfomas MALT gástricos refractarios a la terapia de erradicación del *Helicobacter pylori.*

Sugimoto M, Kajimura M, Shirai N, Furuta T, Kanaoka S, Ikuma M, Sato Y, Hishida. Ann Intern Med 2006;45:405-409

En este trabajo se evalúan 3 pacientes con LMALT-G resistentes a erradicación que fueron tratados con radioterapia, con una dosis media de 39 Gy (rango 36-40 Gy), obteniendo todos la RC, con un seguimiento de 42 meses.

La radioterapia fue muy bien tolerada, todos tuvieron náuseas leves y uno tuvo pérdida del apetito, como efectos tardíos un paciente redujo el tamaño del riñón izquierdo en un 10%, sin disfunción renal. El número pequeño de pacientes impide sacar conclusiones, pero sus resultados son semejantes a otras revisiones, como la de Yahalom J[26] con la experiencia del *Memorial Sloan Kettering* donde se irradiaron a 93 pacientes con LMALT-G en estadio localizado, con una dosis de 30 Gy, comprendiendo el estómago entero, los ganglios perigástricos, del tronco celíaco y el duodeno, obteniendo una RC en el 95% de los pacientes, con una sobrevida libre de enfermedad del 89 ± 5% a 10 años, con solo 3 recaídas (Ann Oncol 2005;suppl5:Abs.192).

La efectividad de la radioterapia con pocos efectos secundarios en el corto y largo plazo, está considerada como el tratamiento de primera línea para aquellos pacientes con LMALT-G localizado resistentes a la erradicación.

4. Actividad clínica del rituximab en el linfoma no Hodgkin de Zona marginal gástrico resistente o no pasible para la terapia anti-*Helicobacter Pylori.*

Martinelli G, Laszlo D, Ferreri A, Pruneri G, Ponzoni M, Conconi A, Crosta C, Pedrini E, Bertoni F, Calabrese L, Zucca E J. Clin Oncol 2005;23:1979-1983.

Trabajo diseñado para investigar la eficacia del tratamiento semanal convencional con rituximab en pacientes con LMALT-G resistentes/refractarios o no pasibles del tratamiento de erradicación, y además para evaluar la relevancia de la t(11;18) y su posible rol como un criterio predictivo de respuesta.

Se estudiaron 27 pacientes con LMALT-G en cualquier estadio, en recaída/ refractario al tratamiento inicial o no pasible de erradicación, y se realizó el análisis de hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) de la presencia del rearreglo de 18q21 en 21 pacientes evaluados durante su evolución clínica.

De los 26 pacientes evaluados, 20 (77%) obtuvieron una respuesta objetiva, 12 pacientes (46%) tuvieron una remisión clínico y patológica completa y 8 pacientes (31%) tuvieron una respuesta parcial. La media de seguimiento fue de 33 meses y solo 2 pacientes recayeron a 26 y 14 meses respectivamente. Los efectos secundarios fueron escasos y la mayo-

ría relacionada a respuestas alérgicas durante la infusión (urticaria, prurito, hipotensión). No pudo encontrarse una correlación entre el análisis por FISH y la respuesta o recaída.

Se conoce actualmente que casi un 10% de los LMALT-G no muestran ningún signo de infección por *Hp.* y que un 30% de los pacientes son resistentes o recaen luego del tratamiento de erradicación. Por otra parte, la presencia de la t(11;18), detectada en un tercio de los pacientes con LMALT-G, le confiere resistencia al linfoma al tratamiento anti-*Hp.* En este grupo de pacientes no está muy bien definido qué tratamiento es el más adecuado y en caso de la elección de tratamiento quimioterápico no hay trabajos prospectivos que demuestren cuál esquema es el más efectivo.

El Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, ha demostrado ser una terapia efectiva y bien tolerada en diferentes tipos de linfomas B, solo o combinado con quimioterapia, y recientemente ha sido comprobada su actividad clínica en L-MALT de diferentes órganos extranodales, incluyendo el estómago.

Este trabajo demuestra la efectividad del rituximab en el LMALT-G, en pacientes vírgenes de tratamiento o tratados previamente con antibióticos, quimio y/ o radioterapia o cirugía y especialmente en estadios no avanzados, ya que aquellos que estaban en estadío IV no entraron en remisión completa. La posibilidad de tratar a estos linfomas indolentes con medicación única con escasos efectos secundarios agudos o tardíos podría constituirse en un tratamiento de primera línea para los resistentes o refractarios a erradicación y una terapeútica ideal para pacientes de edad avanzada o aquellos en que la administración de quimioterapia pudiera ser perjudicial.

En caso de no obtenerse la RC, el uso del anticuerpo combinado con la quimioterapia es de mayor eficacia como ha sido demostrado en el linfoma folicular.

5. Tratamiento conservador de los linfomas de células B primarios gástricos de bajo grado de tejido linfoide asociado a mucosas: Factores predicitivos de respuesta y evolución.

Levy M, Copie-Bergman Ch, Gameiro Ch, Chaumette MT, Delfau-Larue MH, Haioun C, Charachon A, Hemery F, Gaulard P, Leroy K, Delchier JC. Grupo de estudio de los linfomas del adulto (GELA). Am J Gastroenterol 2002;97:292-297.

En este trabajo prospectivo, sin grupo control, se evaluó la respuesta al clorambucil, de 48 pacientes con LMALT-G localizados, bien estadificados y previamente tratados con erradicación. Aquellos resistentes al tratamiento antibiótico fueron tratados con clorambucil por 1 año, y aquellos con RC luego de la erradicación recibían o 6 meses de clorambucil o eran observados, todos los pacientes con endoscopía de control a 2 y 6 meses.

Cuarenta y siete de 48 pacientes fueron erradicados y la remisión se obtuvo en el 76% de aquellos sin ganglios perigástricos y en el 33% de aquellos que sí tenían adenopatías.

El aspecto endoscópico del tumor no tuvo implicancias en la respuesta.

Todos los que tuvieron RC con erradicación siguieron en remisión a 34 meses con o sin clorambucil, en cambio los no respondedores a la terapia anti-*Hp.*, solo el 58% entraron en remisión con clorambucil.

Este trabajo reafirma la posibilidad de obtener RC con erradicación del *Hp.* sin necesidad de recibir quimioterapia. La baja respuesta completa con clorambucil plantea el uso de otras drogas como los análogos de purina (fludara, 2CDA) como monodrogas o la poliquimioterapia (CVP, COP, FND) solas o combinadas con rituximab (anti-CD20) constituyendo regímenes más efectivos, donde tal vez el grupo de pacientes que más se beneficiaría con otras drogas serían aquellos con t(11;18), quedando el uso del CHOP para aquellos linfomas *bulky*, con LDH elevada y con evidencias de transformación a alto grado.

6. ¿Es la ecoendoscopía clínicamente útil para el seguimiento del linfoma gástrico?

Di Raimondo F, Caruso L, Bonanno G, Naso P, Chiarenza A, Fiumara P, Bari A, Palumbo GA, Russo A & Giustolisi R. Ann Oncol 2007;18:351-356

La posibilidad de curar el LMALT-G con tratamiento antibiótico en estadios localizados revaloriza algunos métodos de estadificación locoregional como la ecoendoscopía (EEC), que tiene una mayor efectividad que la combinación de la endoscopía alta, la ecografía y la TAC abdominal en la evaluación de la extensión y profundidad de la lesión y en detectar las adenopatías perigástricas. Varios estudios han confirmado la importancia de la EEC en la estadificación locoregional, se la utiliza rutinariamente en la evaluación de los linfomas gástricos, y es predictor de la respuesta al tratamiento anti-*Hp.* ya que aquellos linfomas que invaden hasta la submucosa son altamente respondedores a la erradicación.

Todavía hay una limitada información sobre la utilidad de la EEC en la evaluación de la respuesta al tratamiento y subsiguiente seguimiento. Una publicación reciente ha demostrado que el tiempo de remisión ecográfica es mucho más lenta que la remisión histológica.

El objetivo del trabajo fue determinar la eficacia de la EEC en la evaluación de la respuesta al tratamiento y la utilidad en el seguimiento en pacientes con linfoma localizado y tratamiento conservador del estómago.

En este trabajo se observaron 51 pacientes con el diagnóstico de linfoma gástrico, 25 con linfoma difuso de células grandes (LDCG), 26 con LMALT-G y para el propósito del estudio se seleccionaron los pacientes con linfoma localizado, a quienes se les realizó tratamiento conservador, con 2 EEC de evaluación en el seguimiento.

28 pacientes fueron excluidos, 17 porque fueron gastrectomizados, dos por progresión, otro por el desarrollo de una segunda neoplasia y el resto no pudo completar las 2 EEC programadas; por lo tanto ingresaron al estudio 23 pacientes, con una media de edad de 60 años, 7 con LDCG y 16 pacientes con LMALT-G.

Fueron evaluados retrospectivamente los 23 pacientes y evaluados con EEC y Biopsia Endoscópica (BE), encontrándose una discordancia entre la EEC y la BE del 67%, representado exclusivamente por la positividad de la EEC en persistencia del linfoma y la negatividad de la BE en demostrar la infiltración, con una RC en el 91% de los casos por BE y del 30% por EEC, con un tiempo de evolución a la RC de 20 meses por EEC y 8 meses por la BE .

Estos resultados concuerdan con estudios recientes que reducen la importancia de la EEC en el seguimiento de los linfomas gástricos.

La persistencia de una EEC anormal puede significar fibrosis o enfermedad residual mínima, pero en este trabajo no tuvo relevancia clínica porque no fue predicativo de recaída y se concluye que no debería ser usada como guía para determinar una terapeútica. De todos modos se necesita de un estudio prospectivo con un suficiente número de pacientes para confirmar estos hallazgos y demostrar si hay diferencias en el seguimiento entre los linfomas de alto grado y los L-MALTG que tienen distintos enfoques terapeúticos.

Comentario

El linfoma MALT gástrico se produce en adultos de ambos sexos, con edades medias de 58 a 61 años, y con un tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de 25 meses (Hospital Bonorino Udaondo).[28,29] Los síntomas de presentación más frecuentes son el dolor epigástrico y la pérdida de peso, con acidez y anorexia asociada; son infrecuentes la disfagia, melena o hematemesis y excepcional la obstrucción.[29] Generalmente se presentan con un buen *performance status* y sin síntomas B. Los hallazgos endoscópicos en la mayoría de los casos comprenden lesiones ulceradas, infiltrativas, nodulares o vegetantes, generalmente superficiales y de localización múltiple, con predominio en antro, luego en cuerpo y techo gástrico.[29-31]

El aspecto histológico del LMALT-G es muy semejante a la placa de Peyer. El linfoma infiltra la región marginal alrededor del folículo e invade en forma difusa la mucosa circundante y el epitelio. Morfológicamente heterogéneo está formado por pequeños linfocitos B, células centrocíticas de zona marginal semejante a las células monocitoides de tipo B, blastos transformados y centroblastos que invaden el epitelio originando lesiones linfoepiteliales características. Pueden encontrarse abundantes linfocitos T CD3 y CD5 positivos y folículos reactivos residuales.[32-34]

El *Hp.* produce una estimulación específica, cepa dependiente, del linfocito T.[28,29], que a su vez estimula por contacto al linfocito B a través del CD40 y CD40 ligando. Se originan linfocitos B autoreac-

tivos por selección antigénica que sufren a su vez alteraciones genéticas (mutación del c-myc, trisomía 3, 12 y 18 y disbalance alélico) evolucionando a un L-MALT *Hp.*-dependiente. La aparición de otras traslocaciones como la t(11;18), (la más frecuente) o la t(1;14) hacen al linfoma refractario al estímulo por la bacteria (L- MALT *Hp.*-independiente).[1,35-37]

Para la estadificación local deben realizarse múltiples biopsias en techo, cuerpo y antro, aún en sitios endoscópicamente normales (mapeo de biopsias), para estudio de la histología e inmunohistoquímica, y biopsias en fresco o en solución fisiológica para el estudio del inmunofenotipo y citogenética o FISH.[29,38]

El inmunofenotipo por citometría de flujo es de tipo B y se caracterízan por ser positivos para: CD19 –CD20–CD21-CD35 y CD79a, con restricción de cadenas livianas y negativos para CD5-CD10-CD23 y CICLINA D1.

La búsqueda del *Hp.* se realiza en las biopsias gástricas o por vía indirecta con el test del aire espirado (método de la ureasa). También puede realizarse con el estudio del antígeno en la materia fecal por métodos de ELISA o por inmunocromatografía, teniendo poca validez la presencia de anticuerpos en plasma o suero para confirmar su presencia.[33,34]

Debe buscarse la traslocación t(11;18)(q21;q21) por RT-PCR o por FISH, considerada como la más frecuente de los linfomas MALT gástricos y de localización pulmonar[39,40] y esta alteración molecular está restringida solo a los linfomas MALT. Esta traslocación se asocia con la falta de respuesta a la erradicación, con estadios más avanzados del linfoma, con una mayor frecuencia de tumores *Hp.* negativos, con recaídas o progresión post-quimioterapia y con una menor transformación a linfomas de alto grado. También han sido descriptas otras traslocaciones como la t(1;14) y anomalías numéricas como la trisomía 3, 12 y 18.[1,29,36,37,40]

La estadificación más utilizada actualmente es la de Lugano, pero en estómago se ha utilizado la de Blackledge modificada,[38] hay otras semejantes como la de Ann Arbor modificada por Mushoff, que pueden combinarse con la clasificación TNM por ecoendoscopía. La diseminación no cambia el pronóstico.[29,41] Se recomienda el uso de la ecoendoscopía en la estadificación inicial para conocer la profundidad de la lesión y la presencia de ganglios perigástricos. También la laparoscopía con biopsia hepática puede ser de utilidad.[40] La estadificación a distancia se estudia mediante endoscopías, radiología o videocápsula, y tomografías computadas de cuello, tórax, abdomen y pelvis.

En nuestra experiencia el 50% de los linfomas MALT gástricos se encuentran diseminados en el momento del diagnóstico (Hospital Bonorino Udaondo). El estudio por tomografía por emisión de positrones (PET) que señala las características metabólicas del tejido con la 18F-fluorodeoxyglucosa ha tenido resultados muy variables en los linfomas de zona marginal y hasta el momento no ha demostrado ser de utilidad en la estadificación de los L-MALT gástricos.[29,42,43]

Los factores pronósticos se basan en la respuesta a la erradicación del *Hp.* que está determinada por: la ausencia de la bacteria (*Hp.* negativos), la presencia de la t(11;18), la infiltración profunda con compromiso de serosa e invasión de órganos adyacentes y el estadio avanzado (III y IV).[44,45]

El tratamiento es conservador,[46,47] con erradicación del *Hp.* como primera opción terapeútica aún en aquellos casos *Hp.* negativos. Debe realizarse tratamiento antibiótico durante 14 días con el esquema clásico de triple terapia con amoxicilina 2g/día, claritromicina 1g/día y algún bloqueante de bomba de protones, pero cualquier método de erradicación es efectivo. Con la erradicación se produce la remoción del estímulo específico del linfocito T logrando una regresión histológica en el estadío IE entre el 50 a 100% (promedio 76%) en 3 a 18 meses, con un 50% de remisión molecular (RM) y una sobrevida a 5 años de 80 a 95%. El seguimiento se realiza con un test del aire espirado a los 2 meses de completado el tratamiento, endoscopía a los 3 meses y luego cada 6 meses durante 2 años y posteriormente en forma anual. El tratamiento suprime pero no necesariamente ablaciona el clon neoplásico, permaneciendo células linfomatosas en "fase dormida" en las biopsias controles.[35, 45-48] Se desconoce todavía que pacientes con monoclonalidad persistente en las biopsias tienen una mayor tendencia de recaídas.[29]

En aquellos pacientes no respondedores existen varias opciones terapeúticas y la elección debe basarse en la edad, estadio y síntomas, evaluando los efectos colaterales y calidad de vida. No existe una guía terapeútica para los linfomas no respondedores a erradicación y para los que son *Hp.* negativos y en la elección del tratamiento debe recordarse que la regla

es una larga sobrevida de los pacientes con recaídas. En estadios localizados EI y EII1 (con ganglios perigástricos) debe preferirse el uso de la radioterapia local que incluya al lecho gástrico y duodenal con una dosis de 30 Gy fraccionada en 4 semanas, que tiene como ventaja el tener una buena tolerancia con pocos efectos colaterales. Erradica poblaciones monoclonales y focos de alto grado con toxicidad a largo plazo infrecuente y una tasa de remisión completa del 95%, y sobrevida libre de enfermedad a 5 años del 89%.[26,40,48-51] También ha sido utilizado el anticuerpo monoclonal anti CD20 (Mabthera), solo o combinado con quimioterapia con el cual se ha logrado en diferentes estadios una remisión del 54 al 70% y es una opción en el tratamiento sistémico.[40,52,53] La elección del mejor esquema de quimioterapia aún no ha sido determinada y no hay pruebas prospectivas controladas. La mono o poliquimioterapia son efectivas pero ninguna es curativa y no se han demostrado ventajas claras con algún esquema. Es de destacar que la mayoría de las publicaciones son evaluaciones retrospectivas con estadificación insuficiente. Los fármacos más utilizados son los alquilantes orales como el clorambucil o ciclofosfamida y el esquema COP (ciclofosfamida, vincristina, metilprednisona) o el MCP (mitoxantrona, clorambucil, prednisona), también se han utilizado los análogos de las purinas como el cladribine y la fludarabina sola o combinada con mitoxantrona. Estos esquemas pueden administrarse solos o combinados con anti CD20 (Mabthera).[40,54-58] Los esquemas con uso de antraciclinas como el CHOP debe quedar reservado para aquellos casos con LDH elevada, masas bulky (> 7 cm) y para recaídos o refractarios.[29]

La sobrevida es semejante con los diferentes esquemas utilizados con tasas de remisión entre el 70 al 100%, y una sobrevida libre de enfermedad y global a 5 años del 50 y 75%.

La cirugía ha quedado relegada por los excelentes resultados con tratamiento conservador y por la alta frecuencia de diseminación y de compromiso multifocal del estómago. Puede ser de utilidad para el tratamiento de las complicaciones como la perforación o la hemorragia y en ocasiones para el diagnóstico.[40,59] La remisión debe ser evaluada con múltiples biopsias en la forma de mapeo gástrico y no debe basarse solo en la visualización endoscópica. La interpretación de infiltrados linfoides residuales post-tratamiento son difíciles de evaluar y no hay criterios histológicos uniformes para definir la remisión histológica y ha sido propuesto por Copie-Bergman y col, un nuevo sistema de graduación histológica.[60-62]

Referencias

1 Streubel B, Simonistch-Klupp I, Müllauer L, Lamprecht A, Huber D, Siebert R, Stolte M, Trautinger F, Lukas J, Püspök A, Formanek M, Assanasen T, Müller-Hermelink H-K, Cerroni L, Raderer M, Chott A. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. Leukemia 2004;18:1722-1726.

2 Ye HH, Liu H, Attygalle A, Wotherspoon AC, Nicholson AG, Charlotte F, Leblond V, Speight P, Foodlad J, Lavergne-Slove A, Martin-Subero JI, Siebert R, Dogan A, Isaacson PG, Du M-Q. Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of *H pylori* in gastric MALT lymphoma. Blood 2003;102:1012-1018.

3 Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, Stefanova-Ouzounova M, Hernandez JM, Hossfeld DK, De Wolf-Peeters C, Hagemeijer A, Van den Berghe H, Marynen P. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MALT at 18q21, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. Blood 1999;93:3601-3609.

4 Achuthan R, Bell SM, Leek JP, Roberts P, Horgan K, Markham AF, Selby PJ, MacLennan KA. Novel translocation of the *BCL10* gene in a case of mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. Gene Chrom Cancer 2000;29:347-349.

5 Ruland J, Duncan GS, Elia A, del Barco Barrantes I, Nguyen L, Plyte S, Millar DG, Bouchard D, Wakeham A, Ohashi PS, Mak TW. Bcl10 is a positive regulator of antigen receptor-induced activation of NF-kappaB and neural tube closure. Cell 2001;104:33-42.

6 Ye H, Gong L, Liu H, Ruskone-Fourmestraux A, de Jong D, Pileri S, Thiede C, Lavergne A, Boot H, Caletti G, Wundisch T, Molina T, Taal BG, Elena S, Neubauer A, Maclennan KA, Siebert R, Remstein ED, Dogan A, Du MQ. Strong BCL10 nuclear expression identifies gastric MALT lymphomas that do not respond to *H pylori* eradication. Gut 2006;55:137-138.

7 Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, Cerroni L, Stolte M, Ott G, Raderer M, Chott A. t(14;18) (q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. Blood 2003;101:1335-1339.
8 Streubel B, Vinatzer U, Lamprecht A, Raderer M, Chott A. T(3;14) (p14.1;q32) involving IGH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. Leukemia 2005;19:652-658.
9 Wlodarska I, Veyt E, De Paepe P, Vandenberghe P, Nooijen P, Theate I, Michaux L, Sagaen X, Marynen P, Hagemeijer A, De Wolf-Peeters C. FOXP1, a gen highly expressed in a subset of diffuse large B-cell lymphoma, is recurrently targeted by genomic aberrations. Leukemia 2005;19:1299-1305.
10 Ye H, Nicholson AG, Dogan A, et al. BCL6 involved chromosomal translocation in MALT lymphoma of various sites. Mod Pathol 18: 258A, 2005
11 Chen LF, Greene WC. Shaping the nuclear action of NF-kappaB. Nat Rev Mol Cell Biol 2004;5:392-401.
12 Sieblinst U, Brown K, Claudio E. Control of lymphocyte development by nuclear factor- kappaB. Nat Rev Immunol 2005;5:435-445.
13 Gaide O, Martinon F, Micheau O, Bonnet D, Thome M, Tschopp J. Carma1, a CARD-containing binding partner of Bcl10, induces Bcl10 phosphorylation and NF-kappaB activation. FEBS Lett 2001;496:121-127.
14 Zhou H, Wertz I, O´Rourke K, Ultsch M, Seshagiri S, Eby M, Xiao W, Dixit VM. Bcl10 activates the NF-kappaB pathway through ubiquitination of NEMO. Nature 2004;427:167-171.
15 Hosokawa Y, Suzuki H, Nakagawa M, Lee TH, Seto M. API2-MALT1 fusion protein induces transcriptional activation of the API2 gene through NF-kappaB binding elements: evidence for a positive feed-back loop pathway resulting in unremiting NF-kappaB activation. Biochem Biophys Res Commun 2005;334:51-60.
16 Peng H, Du M, Diss TC, Isaacson PG, Pan L. Genetic evidence for a clonal link between low and high-grade components in gastric MALT B-cell lymphoma. Histopathology 1997;30:425-429.
17 Du M, Peng H, Singh N, Isaacson PG, Pan L. The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Blood 1995;86:4587-4593.
18 Martinez-Delgado B, Fernandez-Piqueras J, Garcia MJ, Arranz E, Gallego J, Rivas C, Robledo M, Benitez J. Hypermethylation of a 5´ CpG island of p16 is a frequent event in non-Hodgkin´s lymphoma. Leukemia 1997;11:425-428.
19 Martinez-Delgado B, Robledo M, Arranz E, Osorio A, Garcia MJ, Echazarreta G, Rivas C, Benitez J. Hypermethylation of p15/ink4b/MTS2 gene is differentially implicated among non-Hodgkin´s lymphoma. Leukemia 1998;12:937-941.
20 Neumeister P, Hoefler G, Beham-Schmid C, Schmidt H, Apfelbeck U, Schaider H, Linkesch W, Sill H. Deletion analysis of the p16 tumor suppressor gene in gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Gastroenterology 1997;112:1871-1875.
21 Kodera Y, Nakamura T, Suzuki T, Yamamura Y, Nakamura S. Clinical relevance of telomerase activity in primary gastric lymphoma. Gastric Cancer 2000;3:57-62.
22 Barth TF, Bentz M, Leithauser F, Stilgenbauer S, Siebert R, Schlotter M, Schlenk RF, Dohner H, Moller P. Molecular-cytogenetic comparison of mucosa-associated marginal zone B-cell lymphoma and large B-cell lymphoma arising in the gastrointestinal tract. Genes Chrom Cancer 2001;31:316-325.
23 Starostik P, Patzner J, Greiner A, Schwarz S, Kalla J, Ott G, Muller-Hermelink HK. Gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. Blood 2002;99:3-9.
24 Kaneko Y, Sakurai S, Hironaka M, Sato S, Oguni S, Sakuma Y, Sato K, Sugano K, Saito K. Distinct methylation profiles in Helicobacter pylori dependent and independent gastric MALT lymphomas. Gut 2003;52:641-646.
25 Nakagawa M, Hosokawa Y, Yonezumi M, Izumiyama K, Suzuki R, Tsuzuki S, Asaka M, Seto M. MALT1 contains nuclear export signals and regulates cytoplasmatic localization of BCL10. Blood 2005;106:4210-4216.
26 Yahalom J: MALT lymphomas: A radiation oncology viewpoint. Ann Hematol 2001(suppl 3) 80:B100-B105.
27 Beal K, J Yahalom. Mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: characteristics and treatment outcome of 195 cases.Ann Oncol 2005;suppl 5;abs 192
28 Isaacson OG. Update on MALT lymphomas. Best Practice and Research Clinical Hematology 2005;18:57-68.
29 Castro Ríos M, Rodríguez Pelliza,M , Escudero Bué P, Palacios F, Améndola R, Pedrazzini E, Slavutsky I, Zerbo O, Cabanne A, Kogan Z, Corti R. Evaluación de una serie de pacientes con linfoma MALT de origen gástrico. Htal de Gastroenterología Bonorino Udaondo y Academia Nacional de Medicina. XVII Congreso Argentino de Hematología. Hematología 2005;9:9.
30 Pinotti G, Zucca E, Roggero E, et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma.Leuk Lymphoma 1997;26: 527-537.
31 Zucca E, Bertoni F, Roggero E, et al. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood 2000;96;410-419.
32 Isaacson PG. Extranodal lymphomas: The MALT con-

cept. Verh Dtsch Ges Pathol 1992;76:14-23.
33 Isaacson PG and Du MQ. Gastrointestinal lymphoma: where morphology meets molecular biology. J Pathol 2005;205:255-274.
34 Farinha P and Gascoyne RD. Helicobacter pylori and MALT lymphoma. Gastroenterology 2005;128:1579-1605.
35 Axon A. Helicobacter pylori: what do we still need to do? J Clin Gastroenterol 2006;40:15-19.
36 Baens M, Maes B, Steyls et al. The product of the t(11;18), an API-MLT fusion, marks nearly half of gastric MALT type lymphomas without large cell proliferation. Am J Pathol 2000;156:1433-1439.
37 Farinha P and Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:6370-6378.
38 Rohatiner A,D Ámore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 1994;5:397-400.
39 Pedrazzini E, Rodríguez Pelliza M, Corti R, Palacios F, Cabanne A, Kogan Z, Castro Rios M, Slavutsky Irma. Análisis de t(11;18) y anomalías numéricas en linfomas de MALT gástricos. Depto de Genética, Academia Nacional de Medicina, Htal. de Gastroenterología Bonorino Udaondo. Ciudad Autónoma de Bs As. XVII Congreso Argentino de Hematología. Hematología 2005;9:75.
40 Vénica A, Tacchi C, Paz A, Vijnovich Barón A, Castro Ríos M. Linfoma MALT gástrico con t(11;18) en una biopsia pulmonar. XVII Congreso Argentino de Hematología. Hematología 2005;9:75.
41 Thieblemont C, Bastión Y, Berger F y et al. Mucosa associated lymphoid tissue gastrointestinal and non-gastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 106 patients. J Clin Oncol 1997;15:1624-1630.
42 Hoffmann M, Kletter K; Becherer A, Jager U, Chott A, Raderer M. 18F-fluorodeoxyclucose Positron Emission Tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow up of marginal zone lymphoma. Oncology; 2003;64:336-340.
43 Beal KP, Yeung HW and Yahalom J. FDG-PET scanning for detection and staging of extranodal marginal zone lymphomas of the MALT type: a report of 42 cases. Ann Oncol 2005;16:473-480.
44 Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph y et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to helicobacter pylori eradication therapy: MALT lymphoma study group. Lancet 1995;345:1591-1594.
45 Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Aaergerter PH y et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori treatment. Gut 2001;48:297-303.
46 Levy M, Copie-Bergman C; Traulle C, y et al. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. Am J Gastroenterol 2002;97:292-297.
47 Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. J Clin Oncol 2003;21:4157-4164.
48 Sackman M, Morgner A, Rudolph B y et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging: MALT Lymphoma Study Group. Gastroenterology 1997;113: 1087-1090.
49 Thieblemont C, Dumontet C, Bouafia F, y et al. Outcome in relation to treatment modalities in 48 patients with localized gastric MALT lymphoma: A retrospective study of patients treated during 1976-2001. Leuk Lymphoma 2003; 44:257-262.
50 Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, y et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. J Clin Oncol 2003;21:4157-4164.
51 Della Biancia C, Hunt M, Furhang E, WuE, Yahalom J. Radiation treatment planning techniques for lymphoma of the stomach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:745-751.
52 Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ y et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin´s lymphoma resistant to non eligible for anti-helicobacter pylori therapy. J Clin Oncol, 2005;23:1979-1983
53 Chaudhary N, Ozer H, Huard D, Lightfoot S, Mesiya S. Succesful treatment of Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma with rituximab. Dig Dis Sci 2006;51: 775-778.
54 Hagenbeck A, Eghbali H,Monfardini S, Vitolo U, y et al. Phase III Intergroup study of Fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low grade Non-Hodgkin malignant lymphomas. J Clin Oncol 2006;24:1590-1596.
55 Zinzani PL, Stefoni V, Musuraca G y et al. Fludarabine-containing chemotherapy as frontline treatment of non-gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Cancer 2004;100:2190-2194.
56 Jager G, Neumeister P, Brezinschek R y et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: A phase II study. J Clin Oncol 2002;20:3872-3877.
57 Levy M, Copie-Bergman Ch, Gameiro Ch, Chaumette MT, Delfau-larue MH, Haioun C, Charachon A, Hemery

F, Gaulard P. Prognostic value of traslocation t(11;18) in tumoral response of Low-grade gastric lymphoma of mucosa- associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:5061-5066.

58 Wohrer S, Drach J, Hejna M y et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) with mitoxantrone, chlorambucil and prednisone (MCP). Ann Oncol 2003;14:1758-1761.

59 Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C, y et al. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. Am J Gastroenterol 2002;97:292-297.

60 Bertoni F, Conconi A, Capella C y et al. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: Early análisis of the LY03 cooperative trial. Blood 2002;99:2541-2544.

61 Copie-Bergman C, Capella C, Motta T y et al. Validation of the GELA scoring system for evaluating gastric biopsies from patients with MALT lymphoma following eradication of Helicobacter pylori. Ann Oncol 2005;16: 94;(suppl 5;abs 194)

62 Thiede C, Wundisch T, Alpen B y et al. Persistence of monoclonal B cells after cure of helicobacter pylori infection and complete histologic remission in gastric mucosa- associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2001;19:1600-1609.