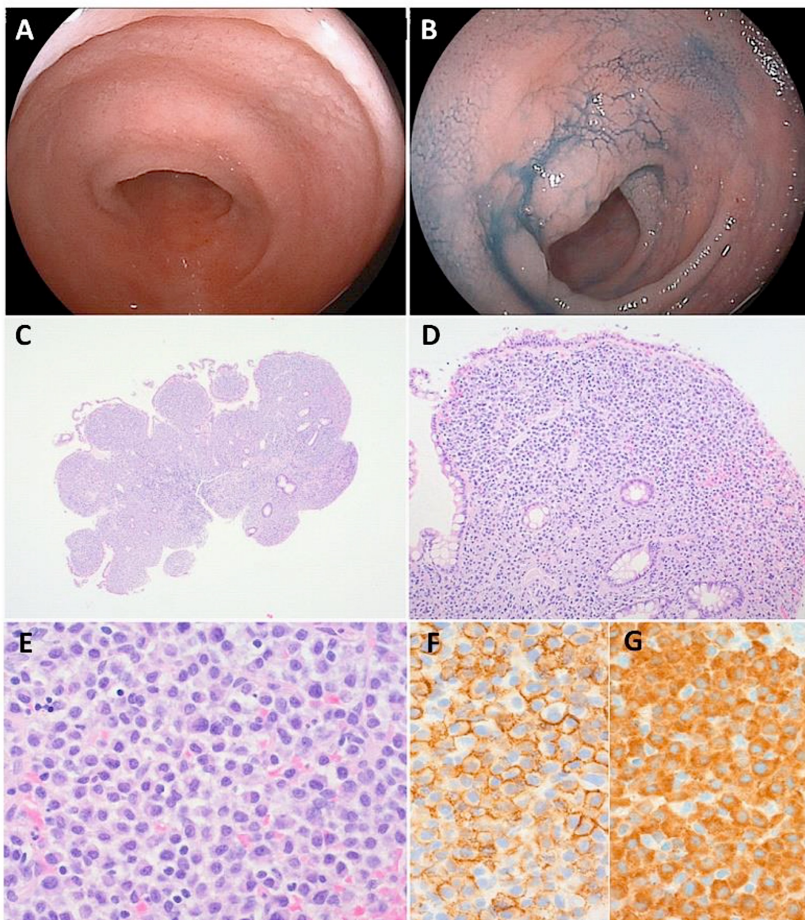


Cuánto sabes de MALT gástrico?

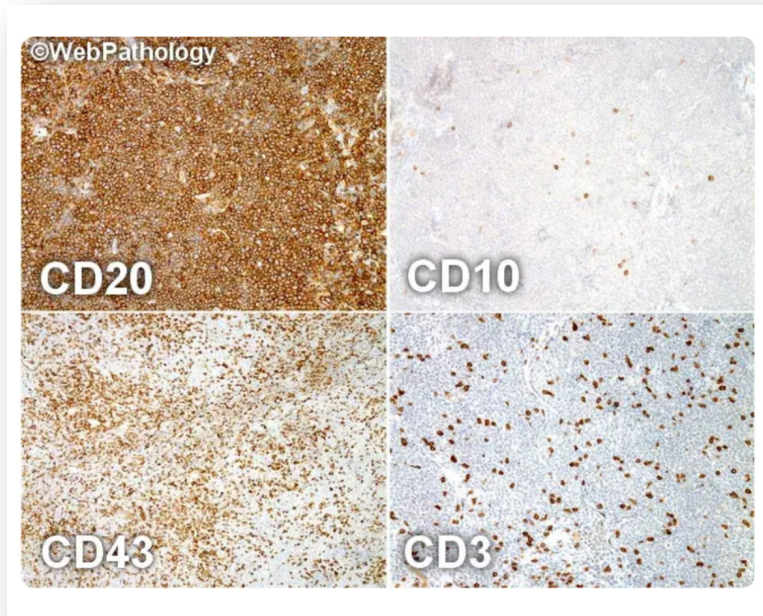
Dra. Virginia Bradvica
Uruguay



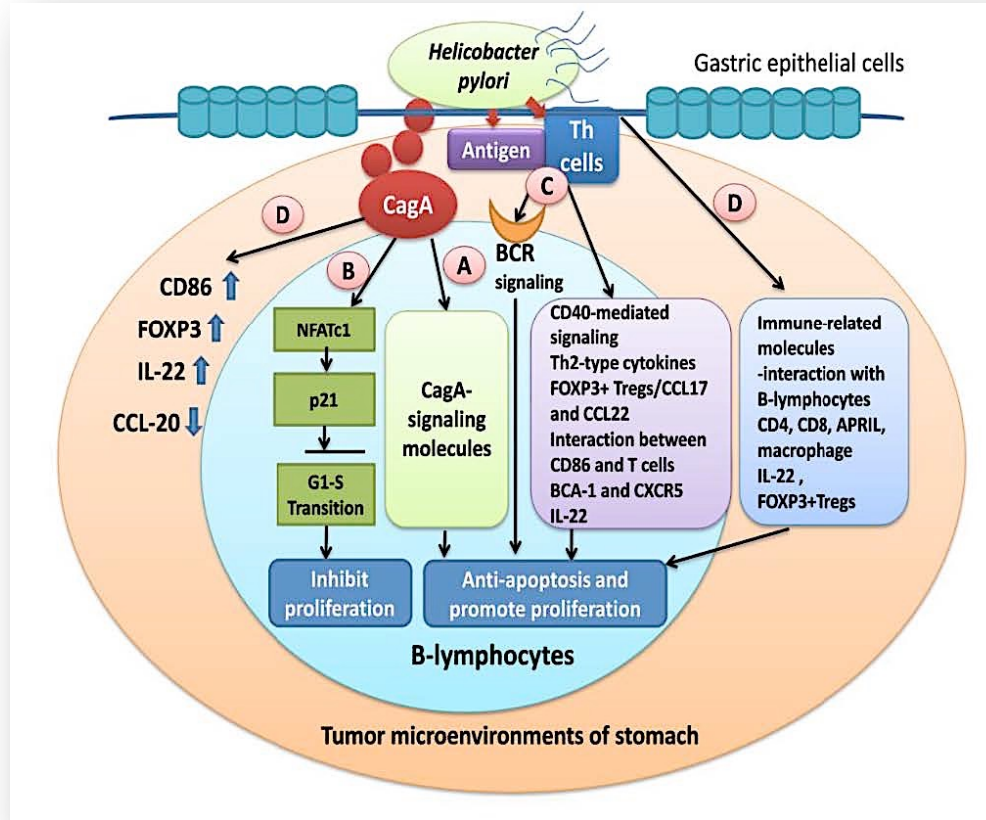
- **Gástrico > 30%**
- Anexos oculares
- Glándulas salivales
- Pulmón
- Tiroides
- Mama



- El estómago es el órgano arquetipo del los linfomas MALT.
- Estómago es el principal sitio extranodal de desarrollo de LZM.



- Ausencia de marcadores específicos IHQ
- CD79+, CD20+, CD23-, CD10-, CD1-, CD5-.
- Origina LB maduros post centro germinal, muy relacionado a **células plasmáticas**.
- Expresión de IgM o IgG. A nivel de LB y sérico, a través de la electroforesis.
- Células plasmáticas son parte de la clona maligna. Y contienen la misma translocación (11;18)(q21,q21)



> Lancet. 1993 Sep 4;342(8871):575-7. doi: 10.1016/0140-6736(93)91409-f.

Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*

A C Wotherspoon¹, C Doglioni, T C Diss, L Pan, A Moschini, M de Boni, P G Isaacson

1993

Se publican los primeros resultados con el tratamiento erradicador de HP

2011

Tratamiento de HP como gold standard independiente del estadio en casos de HP+

Guidelines

EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT

A Ruskoné-Fourmestraux,¹ W Fischbach,² B M P Aleman,³ H Boot,⁴ M Q Du,⁵ F Megraud,⁶ C Montalban,⁷ M Raderer,⁸ A Savio,⁹ A Wotherspoon,¹⁰ on behalf of the EGILS group

Excelentes respuestas con el tratamiento erradicador en pacientes con MALT Gástrico *H. pylori* positivo

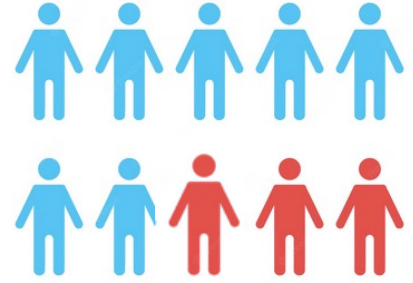
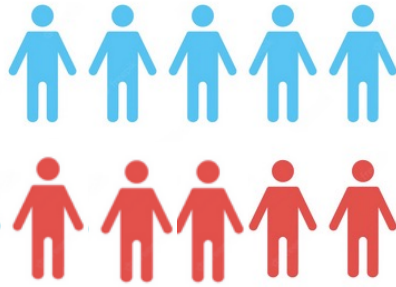
RC 75%

Inhibidor de la bomba de protones
+
2 o 3 antibióticos

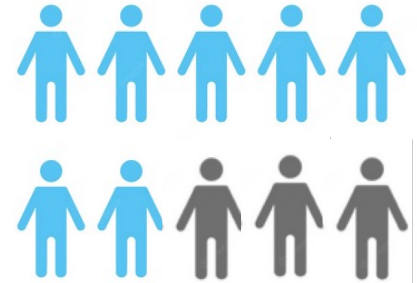
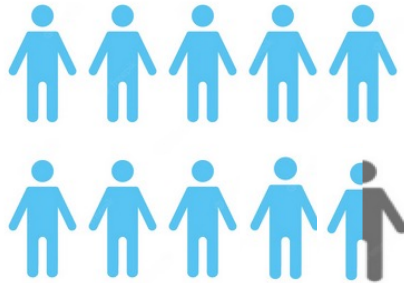
Table 3. Antibiotic-induced lymphoma remission in MALT lymphomas

Involved organ	Targeted pathogen	Antibiotic regimen	No. of patients	Type of study	Overall lymphoma remission rate, %
Stomach	<i>H pylori</i>	Mostly PPI plus clarithromycin-based triple therapy with either amoxicillin or metronidazole for 10-14 d	1408	32 studies either retrospective or prospective	77.5
Ocular adnexa	<i>C psittaci</i>	Doxycycline 100 mg Twice daily ×21 d	120	2 prospective, 4 retrospective, 1 case report	48
		Clarithromycin* 500 mg Twice daily ×6 mo	11	Prospective	45
		Clarithromycin* 2 g/d, days 1-14, every 21 d (4 courses)	23	Prospective	52
		Ceftriaxone 2 g/d ×14 d (in most cases)	5	Case reports	40

Compromiso
gástrico por LZM
extranodal MALT
H. pylori positivo



Compromiso gástrico
por LZM extranodal
con *H. pylori* negativo





National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2025 Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma Extranodal MZL of the Stomach

LUGANO
STAGE/
GI
LYMPHOMAS¹

LUGANO
MODIFICATION
OF ANN ARBOR
STAGING¹

INITIAL THERAPY

Stage I₁, or I₂^j
or
Stage II₁^j

Stage I_E
(T1-3,N0,M0)
or
Stage II_E
(T1-3,N1,M0)

Stage II₂
or
Stage II_E
or
Stage IV
(distant nodal,
advanced
stage)

Stage II_E
(T1-3,N2,M0)
or
Stage II_E
(T4,N0,M0)
or
Stage IV
(T1-4,N3,M0;
T1-4,N0-3,M1)

H. pylori
positive, t(11;18)
negative, or
t(11;18) unknown

H. pylori
positive,
t(11;18)
positive^k

H. pylori
negative

Currently accepted antibiotic
therapy for *H. pylori*

Currently accepted antibiotic
therapy for *H. pylori* and
• ISRT^l (preferred)
or
• Rituximab (if ISRT is
contraindicated)

ISRT^{l,m} (preferred)
or
Rituximab (if ISRT is contraindicated)

[EMZLG-3](#)

Gastric MZL, Stage I–II^a

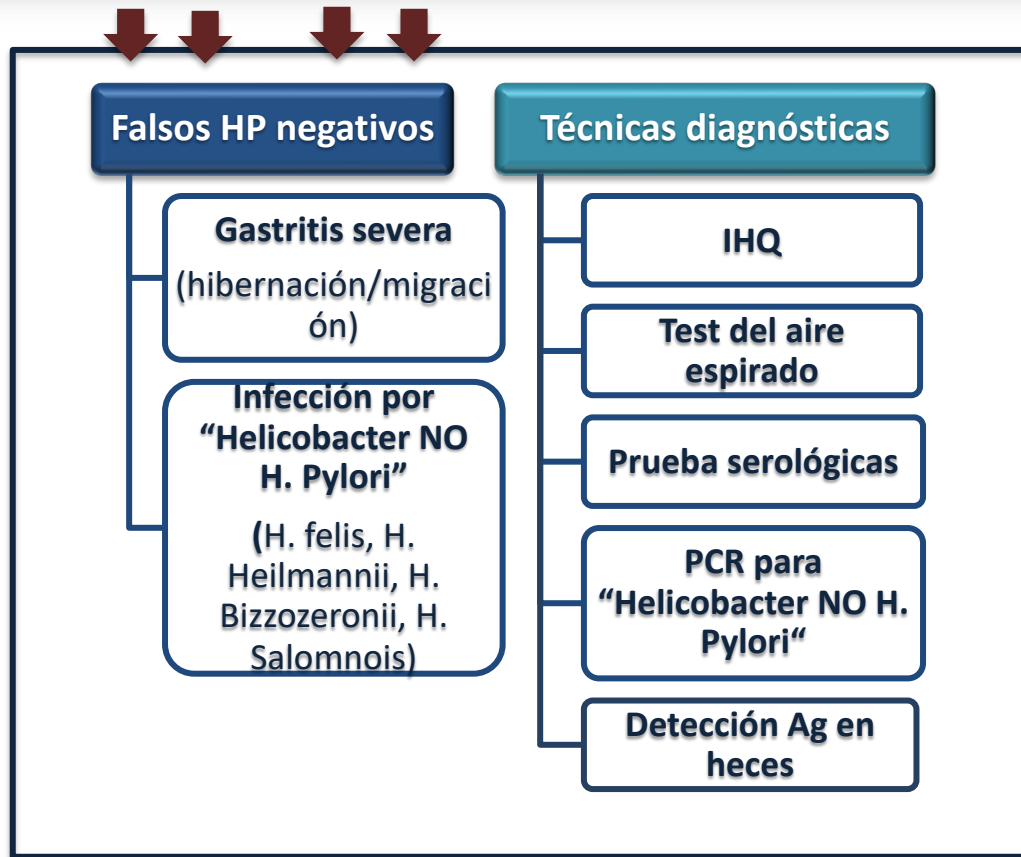
Helicobacter pylori test

Helicobacter pylori positive
t(11;18) negative or undetermined

Helicobacter pylori negative or
Helicobacter pylori positive with t(11;18)

Helicobacter pylori eradication therapy
Standard antibiotics plus PPI
[II, A]

Estatus de *H. Pylori* ***y la estadificación***



- Método de PCR revelaron porcentajes de hasta una 55% Helicobacter NO HP.
- Salvo la prueba serológica la sensibilidad y especificidad son altas

Efficacy of eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A meta-analysis

Kyoungwon Jung¹ | Do Hoon Kim² | Hyun Il Seo³ | Eun Jeong Gong³ | Chang Seok Bang⁴

- Meta análisis
- Trabajos publicados 1999 a 2019
- 2.485 linfoma MALT gástrico

- RC en pacientes HP negativos fue de 29.3% (95% IC, 22,2-37.4%)
- Si bien estas respuestas son menores que las logradas con PQTo RT se plantea que igual podría tener un beneficio como terapia inicial.

- Se caracterizan por una tendencia a migrar a estructuras mucosas mas que a ganglios o médula ósea
- Análisis de muestras de gastrectomías, evidenció diseminación intra gástrica en casi la totalidad de los casos. Esto también se extendió a la mucosa intestinal aunque en menor medida
- Debido a esta propiedad, la estadificación cobra importancia
- La tasa de diseminación a otros órganos mucosos es más alta de lo inicialmente reportada.
- 20-25% MALT gástrico, siendo mayor para los no gástricos 50-50%

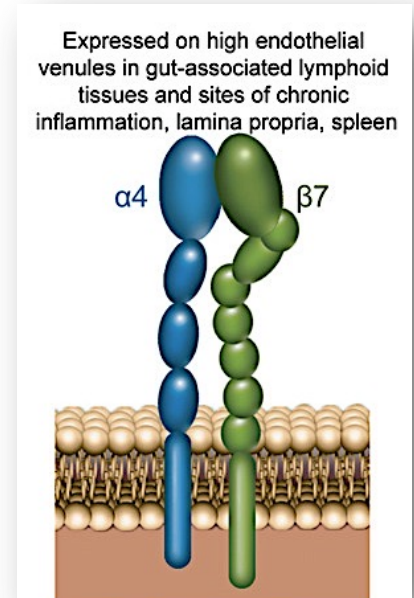


Table 2. Comparison of the Lugano and Paris staging systems for gastrointestinal tract lymphoma^{7,16}

	Lugano staging system	Paris staging system	Tumour extension
Stage I	Confined to the GI tract (single primary or multiple, non-contiguous)	T1m N0 M0 T1sm N0 M0 T2 N0 M0 T3 N0 M0	Mucosa Submucosa Muscularis propria Serosa
Stage II	Extending into abdomen		
II1	Local nodal involvement	T1–3 N1 M0	Perigastric lymph nodes
II2	Distant nodal involvement	T1–3 N2 M0	More distant regional nodes
Stage IIE	Penetration of serosa to involve adjacent organs or tissues	T4 N0–2 M0	Invasion of adjacent structures with or without abdominal lymph nodes
Stage IV	Disseminated extranodal involvement or concomitant supra-diaphragmatic nodal involvement	T1–4 N3 M0 T1–4 N0–3 M1 T1–4 N0–3 M2	Extra-abdominal lymph nodes Distant (non-contiguous) GI sites involvement Non-GI sites involvement

Cuál es el rol de la BMO en MALT gástrico

- El compromiso de MO es bajo, menor del 10% para los linfomas MALT

- Retrospectivo
- 468 pacientes con MALT gástrico sin tratamiento previo
- En un período de 9 años.
- Compromiso medular del 6,7%

Table 1. Clinical characteristics of the patients with gastric MALT lymphoma.

	Total (n = 468)	BM involvement		p Value
		Positive (n = 31)	Negative (n = 437)	
Age (years)	53 (46–62)	60 (49–66)	53 (46–61)	0.007
Male sex	193 (41.2)	11 (35.5)	182 (41.6)	0.501
<i>H. pylori</i> positivity ^a	392 (84.5)	22 (71.0)	370 (85.5)	0.040
Location				0.193
Lower third	121 (25.9)	6 (19.4)	115 (26.3)	
Middle third	190 (40.6)	10 (32.3)	180 (41.2)	
Upper third	157 (33.5)	15 (48.4)	142 (32.5)	
Macroscopic findings				0.735
Superficial	343 (73.3)	24 (77.4)	319 (73.0)	
Ulcerative	112 (23.9)	6 (19.4)	106 (24.3)	
Mass-forming	13 (2.8)	1 (3.2)	12 (2.7)	
Depth of invasion				0.779
Mucosa	278 (59.4)	17 (54.8)	261 (59.7)	
Submucosa	159 (34.0)	12 (38.7)	147 (33.6)	
Proper muscle	29 (6.2)	2 (6.5)	27 (6.2)	
Serosa	2 (0.4)	0	2 (0.5)	
Stage				<0.001
IE1	387 (82.7)	0	387 (88.6)	
IE2	18 (3.8)	0	18 (4.1)	
IIE	14 (3.0)	0	14 (3.2)	
IIIE	5 (1.1)	0	5 (1.1)	
IV	44 (9.4)	31 (100.0)	13 (3.0)	
t(11;18)(q21;q21)	4/402 (1.0)	1/27 (3.7)	3/375 (0.8)	0.244

Table 2. Treatment outcomes of patients with gastric MALT lymphoma according to BM involvement.

	Total (n = 440)	BM involvement		p Value
		Positive (n = 28)	Negative (n = 412)	
HPE as first line treatment				
HPE	403 (91.6)	18 (64.3)	385 (93.4)	<0.001
CR after HPE	323 (80.1)	13 (72.2)	310 (80.5)	0.371
Additional treatment	28/80 (35.0)	2/5 (40.0)	26/75 (34.7)	NA
Chemotherapy	2	1	2	
Radiotherapy	25	1	24	
CR after additional treatment	346/403 (85.9)	15/18 (83.3)	331/385 (86.0)	0.729
Other treatment				
HPE and chemotherapy	5 (1.1)	5 (17.9)	0	
HPE and radiotherapy	1 (0.2)	0	1 (0.2)	
HPE and chemotherapy followed by radiotherapy	1 (0.2)	0	1 (0.2)	
Chemotherapy	10 (2.3)	5 (17.9)	5 (1.2)	
Radiotherapy	5 (1.1)	0	5 (1.2)	
Chemotherapy followed by radiotherapy	2 (0.5)	0	2 (0.5)	
Resection	11 (2.5)	0	11 (2.7)	
CR	29/35 (82.9)	7/10 (70.0)	22/25 (88.0)	0.655
Treatment outcomes				
Overall CR	375 (85.2)	22 (78.6)	353 (85.7)	0.280
Time to CR (months)	10.7 (7.6–16.5)	7.5 (5.7–14.8)	10.7 (7.8–16.5)	0.086
Relapse	51 (13.5)	3 (13.6)	48 (13.6)	1.000
Time to relapse (months)	14.7 (7.6–27.5)	25.5 (21.8–32.9)	13.9 (7.3–27.4)	0.340

El compromiso de MO no parece tener impacto clínico. No realizar de rutina, salvo casos seleccionados, por ejemplo aquellos refractarios a la terapia de erradicación.

Cuál es el rol del PET TC en MALT gástrico

- Retrospectivo
- 66 LYM MALT
- Período 2010 al 2019

Table 2. PET characteristics of extranodal and nodal lesions.

	All Studies (n = 66)	Gastric (n = 19)	Orbital (n = 15)	Subcutaneous- Tissue (n = 10)	GI (exc. Stomach) (n = 7)	Lung (n = 6)	Head and Neck (n = 4)	Liver (n = 2)	
Extranodal lesion:	DR	38 (57.6%)	5 (26.3%)	9 (60%)	10 (100%)	6 (100%)	2 (50%)	2 (100%)	
	SUVmax	7.166 (4.8–9.3)	8.3 (4.8–9.9)	7.6 (5.1–8.6)	5.5 (3.2–8.8)	8.2	6.4 (4.1–9.5)	20.3	8.0
	MTV	5.5 (3.2–22.5)	12.1 (4.4–221)	4.5 (3.2–6.5)	9.8 (4.8–38.2)	222.1	9.8 (4.7–19.4)	70.0	601.8
	TLG	25.6 (11.4–100.7)	57.8 (13.8–1308)	22.8 (12.6–34.6)	35.7 (4.8–146)	1342.4	37.1 (17–100.7)	1580.7	3488.5
Nodallesion:	DR	13 (19.7%)	3 (15.8%)	3 (20%)	2 (20%)	3 (42.9%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)
	SUVmax	5 (4.4–10.5)	7.7	4.7	6.2	4.4	5.0	-	-
	MTV	2.1 (1.7–9.3)	10.8	1.7	1.1	2.4	2.1	-	-
	TLG	7.3 (5.3–81.6)	124	8.3	4.1	6.4	7.3	-	-

- El PET es muy bueno en detectar lesiones extranodales en tejidos con captación fisiológicamente baja y homogénea
- La interpretación es difícil cuando las lesiones se localizan en tejidos con captación fisiológicamente alta y heterogénea, no necesariamente porque la captación no sea ávida por el 18F FDG.

- La sensibilidad del PET en el linfoma MALT gástrico es baja y difícil de interpretar
- Por lo que en general se considera que el PET es poco fiable como para recomendar su uso de rutina.
- Si se recomienda en caso de sospecha de transformación para guiar el sitio de biopsia.
- Podría considerarse en las localizaciones con captación fisiológicamente baja/homogénea como pulmón, hígado y tejido subcutáneo.

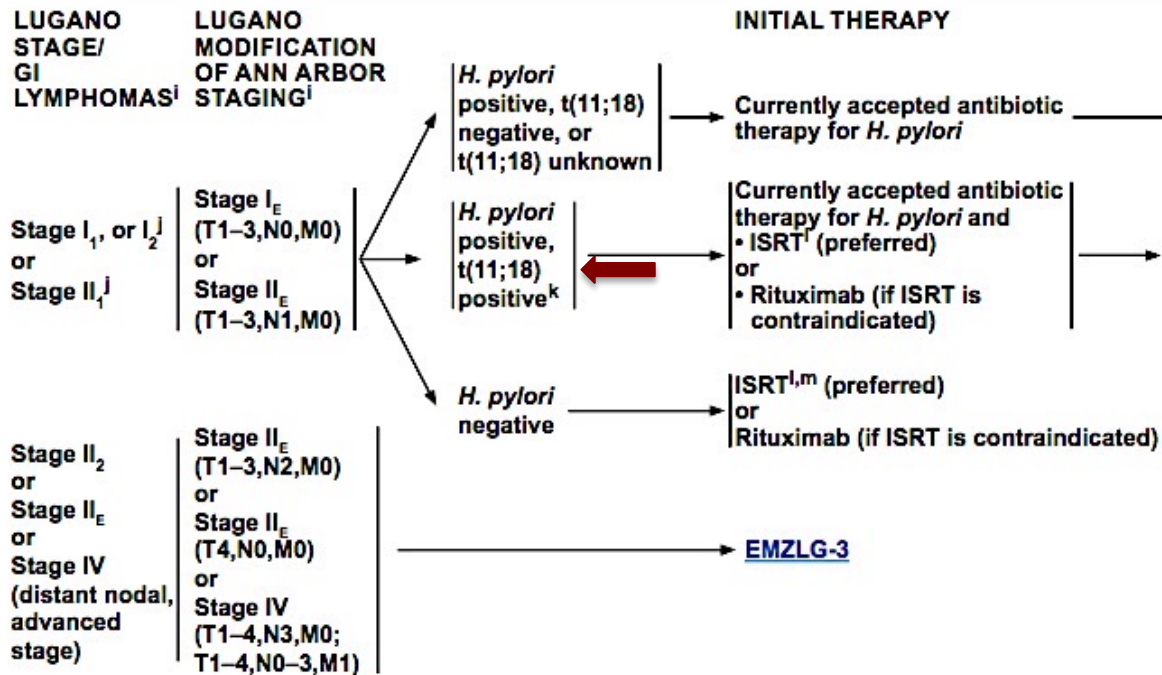


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2025

Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma

Extranodal MZL of the Stomach



T(11;18)(q21;q21)

Presente en un 25 a 30 % de los MALT gástricos

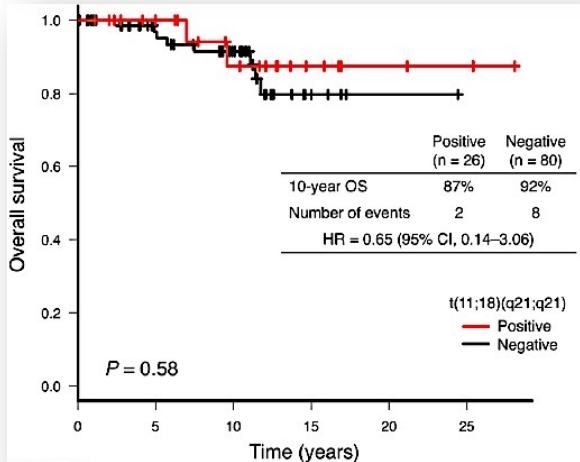
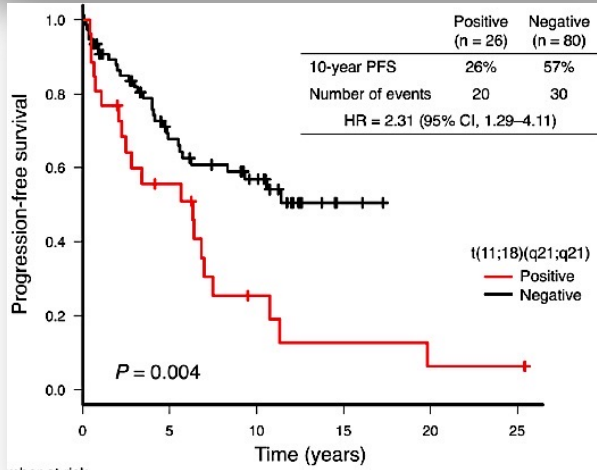
Se asocia con :

- Menor respuesta al tratamiento erradicador HP
- Enfermedad mas diseminada
- SLP a 10 años mas cortas (26% vs 57%)
- Sin impacto demostrado en la SG

Sin embargo no se recomienda su búsqueda de rutina ya que algunos pacientes si responderán al Atb y no se a documentado una influencia negativa en la respuesta a quimioterapia

Raderer M et al. Ther Adv Med Oncol. 2021

Tayoda K et al Ann. Hematol 2019



En quiénes vamos a indicar Radioterapia

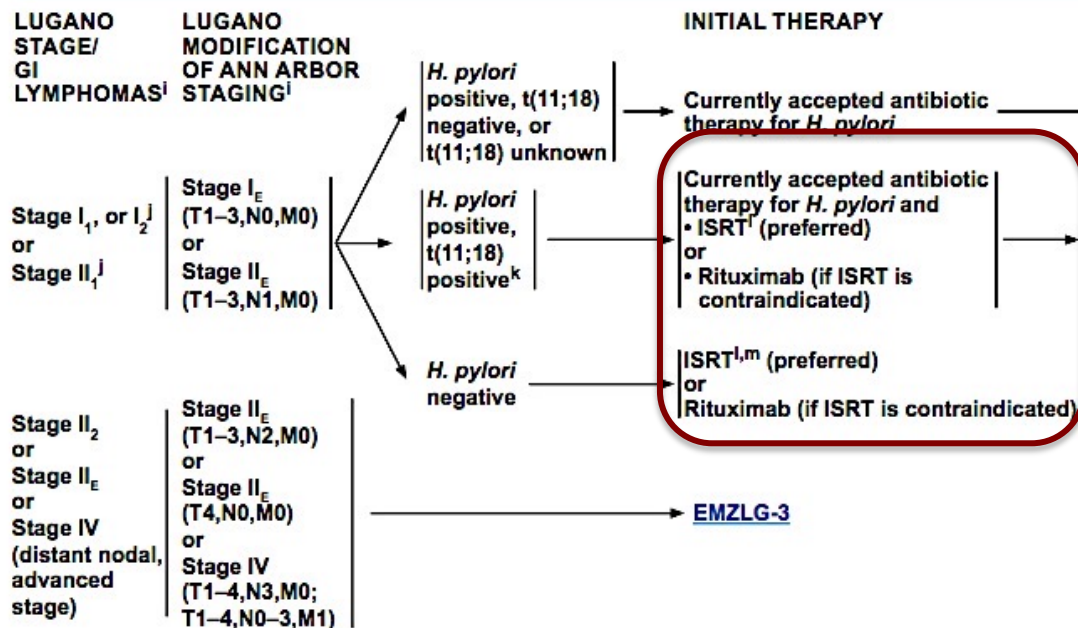


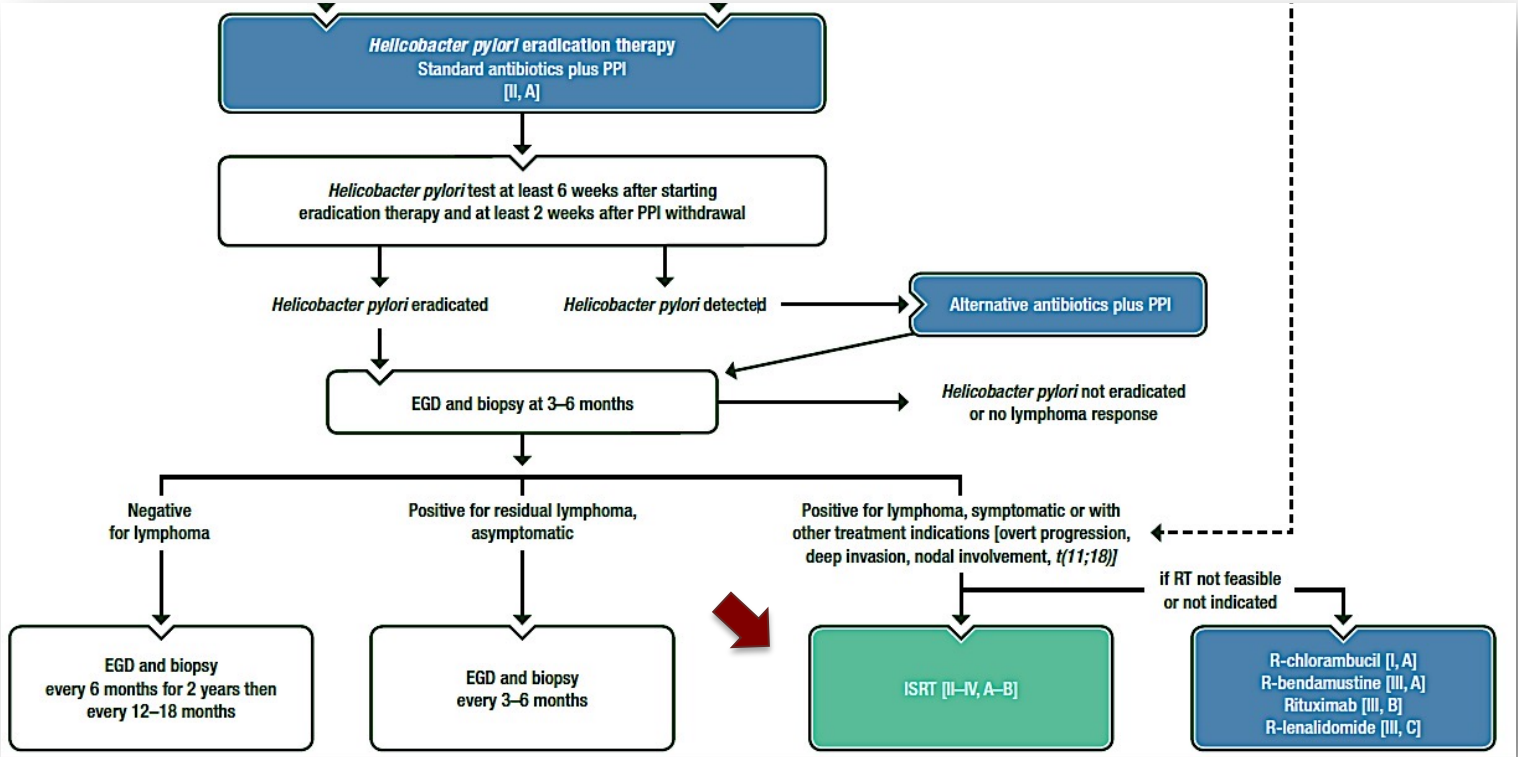
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2025

Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma

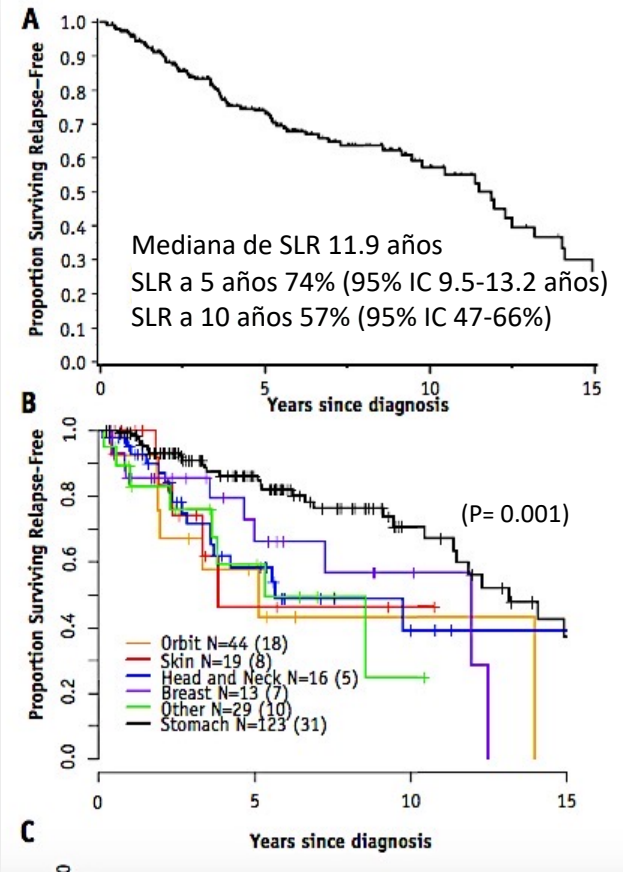
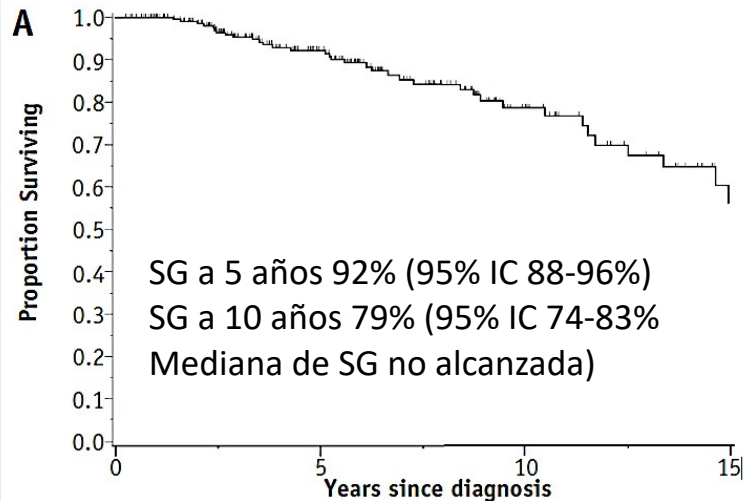
Extranodal MZL of the Stomach



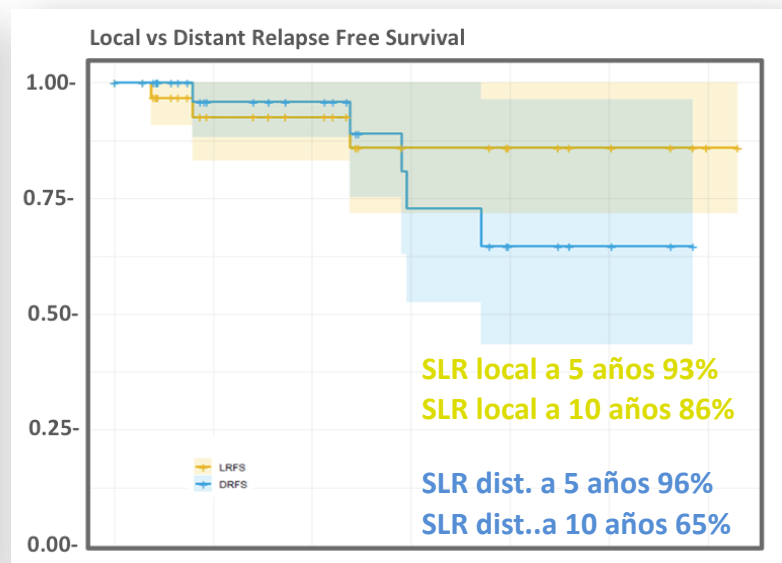
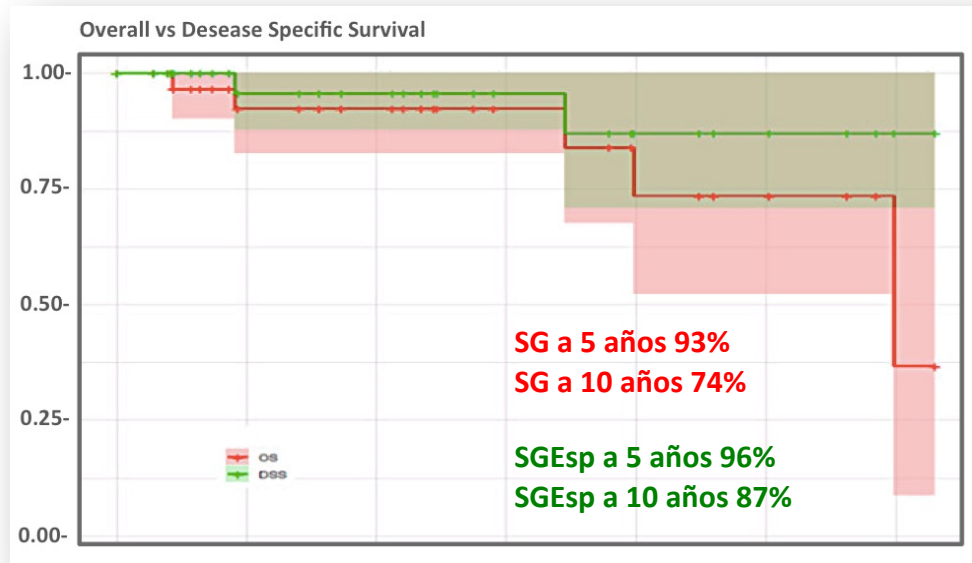


Radioterapia

- Retrospectivo
- 490 LYM extranodal (50% gástricos)
- 90% eran IE
- Seguimiento a 5 años



- Retrospectivo
- 33 LZM MALT gástrico, período de 10 años
- Mediana de seguimiento de 5 años



Dosis de Radioterapia

Tema discutido debido sus efectos adversos sobre todo considerando que es un linfoma indolente y casi asintomático.

Al disminuir la dosis, la gastritis radica y las ulceraciones han pasado a ser eventos raros. Considerando que antiguamente se utilizaban mas de 30 Gy.

La dosis óptima sigue siendo un debate. Hay trabajos en linfomas indolentes

Mas grande fue un fase III (folicular y LZM) donde se evidenció que la dosis de 24 Gy era adecuada.

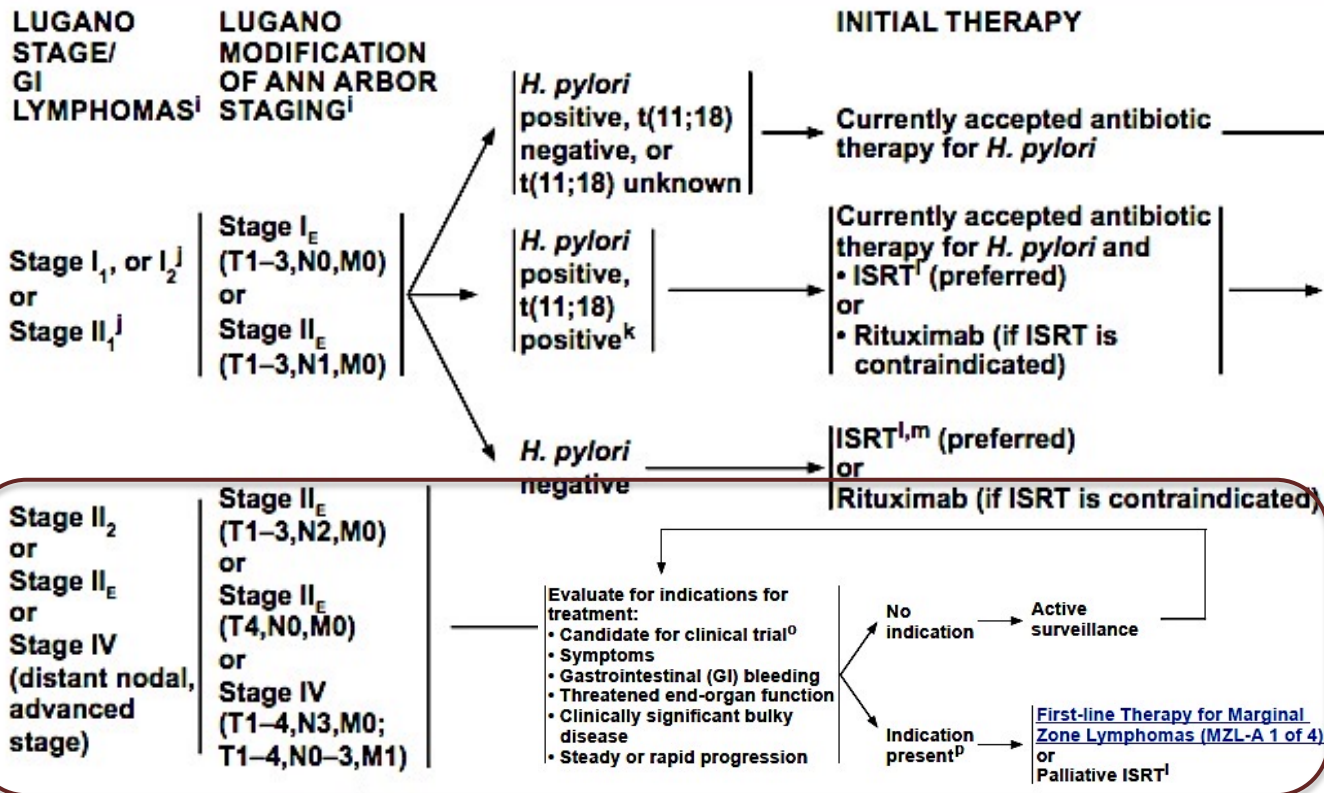
En quiénes vamos a indicar **Tratamiento Sistémico**

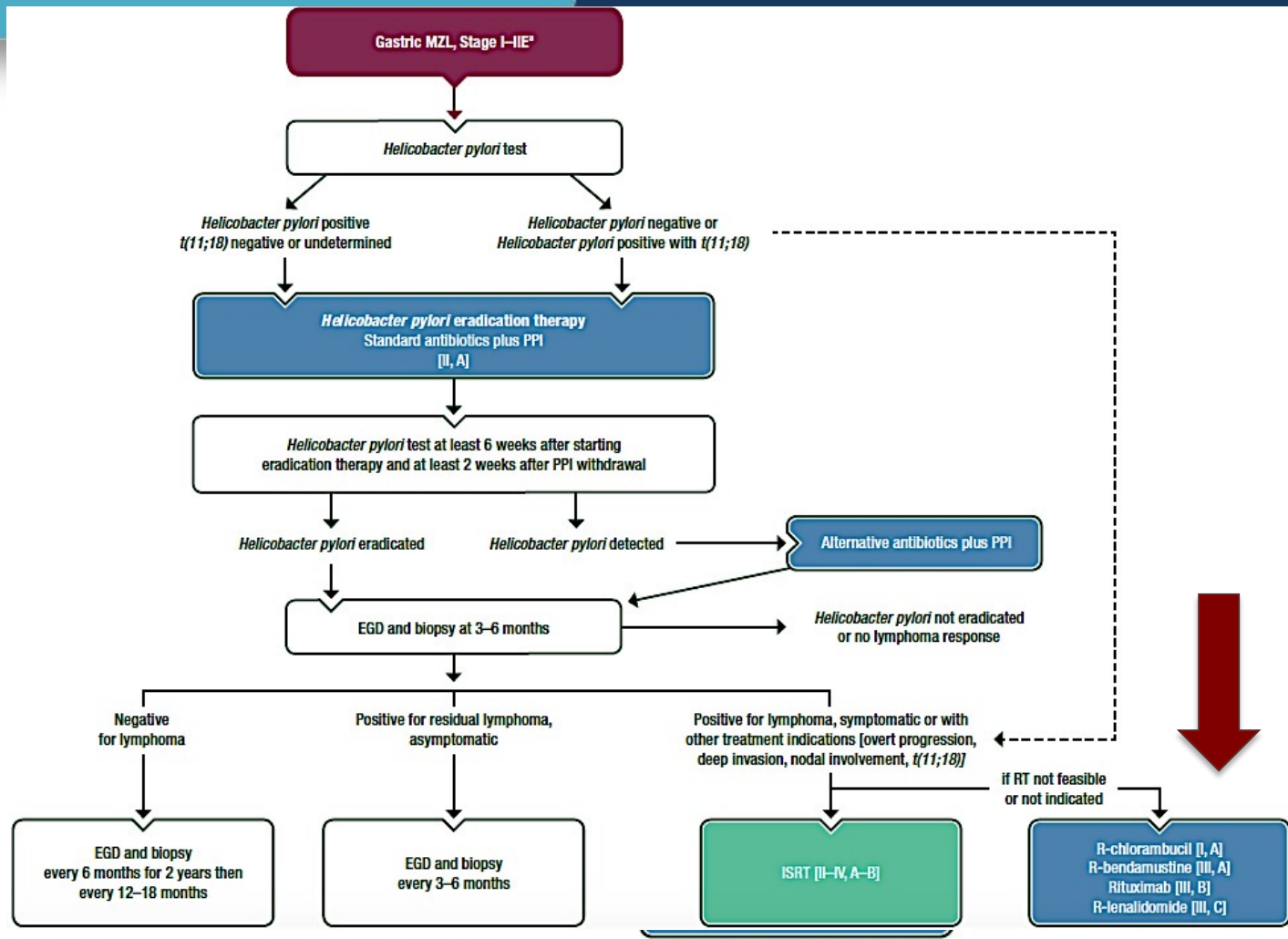


NCCN Guidelines Version 2.2025

Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma

Extranodal MZL of the Stomach





Tratamiento sistémico

No hay un standard de tratamiento, poca evidencia científica

En su mayoría trabajos con bajo numero de pacientes e incluidos dentro de “linfomas indolentes” y con diferentes localizaciones.

El único trabajo randomizado (IELSG-19) fue realizado en linfomas diseminados.

Clorambucil vs Rituximab+Cl vs Rituximab

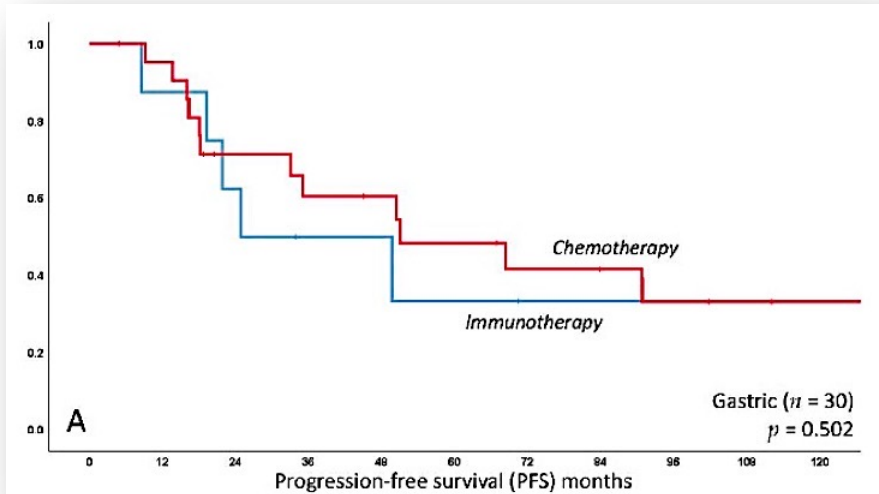
SLP a 5 años fueron mayores con la combinación Rituximab + Cl que en monoterapia (68 vs 50 vs 51) Sin diferencias en las SG.

Rituximab monoterapia
Bendamustina rituximab
R2
Rituximab Clorambucil

Creciente interés en la terapia inmunomoduladora debido a la patogénesis del linfoma

Lenalidomida. Tanto en monoterapia como en combinación R2.

No hay trabajos randomizados en MALT comparando quimioterapia vs inmunoterapia.



Retrospectivo.

QT mayores RG que inmunoterapia (90% vs 68%)

Mayores RC 75% VS 43%

Sin diferencias significativas en términos de SLP

Inmunoterapia una opción atractiva y bien tolerada.

Cómo realizar seguimiento

***Helicobacter pylori* eradication therapy**
Standard antibiotics plus PPI
[II, A]

Helicobacter pylori test at least 6 weeks after starting eradication therapy and at least 2 weeks after PPI withdrawal

Helicobacter pylori eradicated

Helicobacter pylori detected

Alternative antibiotics plus PPI

Criteria GELA

EGD and biopsy at 3–6 months

Helicobacter pylori not eradicated or no lymphoma response

Negative for lymphoma

Positive for residual lymphoma, asymptomatic

Positive for lymphoma, symptomatic or with other treatment indications [overt progression, deep invasion, nodal involvement, *t(11;18)*]

12-24 meses
Logran RC

if RT not feasible or not indicated

EGD and biopsy every 6 months for 2 years then every 12–18 months

EGD and biopsy every 3–6 months

ISRT [II–IV, A–B]

R-chlorambucil [I, A]
R-bendamustine [III, A]
Rituximab [III, B]
R-lenalidomide [III, C]

- Pacientes con linfoma MALT gástrico presentan un riesgo de 6 a 8 veces mayor de adenocarcinoma gástrico.
- Lesiones precancerosas (metaplasia intestinal, displasia, gastritis atrófica) se reporta que ocurren en un 50-68% de pacientes con MALT gástrico. Con su comienzo siendo 6 a 18 meses luego del diagnóstico de linfoma.
- Dichas lesiones progresan más rápido con la presencia de linfoma
- Por esto el seguimiento de por vida tanto de adenocarcinoma junto a la recaída del linfoma parecen mas que justificada. FGC cada 3 a 5 años, ajustado según la presencia o no de la lesión y el tipo.

Nuevos agentes en LZM R/R

Zanubrutinib

Fase II MAGNOLIA

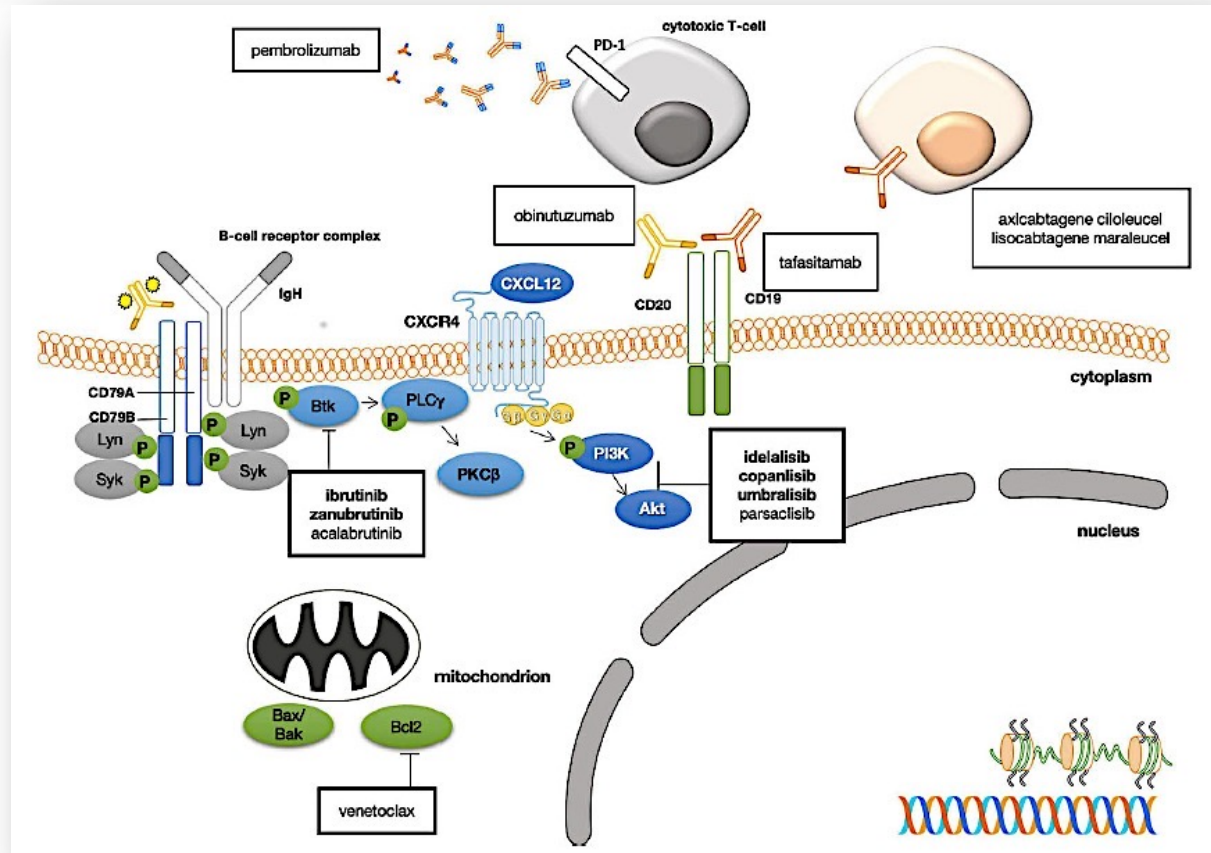
SLP a 15 meses 82%

Acalabrutinib

También evaluado con una mediana de SLP 27 meses

Obinutuzumab

Fase III GALLIUM comparó con RTX en combinación con pqt. Incluyó 195 LZM. No demostró diferencias entre los brazos.



Conclusiones

- El tratamiento erradicador de HP tendría un beneficio en pacientes negativos
- El compromiso de MO no parece tener impacto clínico. No realizar de rutina
- El PET es poco fiable como para recomendar su uso de rutina
- No se recomienda la búsqueda de rutina de la t(11;18) ya que algunos pacientes responderán al Atb y no se ha documentado una influencia negativa en la respuesta a quimioterapia
- La RT logra un buen control de la enfermedad localizada. Con SG Y SLP cercanas 90%
- No hay un standard de tratamiento sistémico, poca evidencia científica, Creciente interés en la terapia inmunomoduladora debido a la patogénesis del linfoma
- Esperar al menos 12 meses del seguimiento para definir refractariedad
- Seguimiento de por vida dado riesgo aumentado de adenocarcinoma.