

LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL (LZM)

En la última actualización de la clasificación de la Organización mundial de la Salud (WHO), se manifestó la existencia de tres diferentes entidades dentro de los LZM con diferentes criterios diagnósticos y comportamientos e implicancias terapéuticas: LZM esplénico, LZM nodal y LZM asociado a mucosas o tipo MALT.

ELEMENTOS DE DIAGNÓSTICO

PARA TODOS LOS SUBTIPOS DE LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL

- Correcto interrogatorio y examen físico minucioso que incluya regiones ganglionares, hígado, bazo, inspección oftálmica, evaluación de oídos, nariz y región faringoamigdalina.
- Laboratorio completo: hemograma con recuento celular, evaluación de la función renal y hepática, LDH, B₂ microglobulina, proteinograma electroforético con inmunofijación y serologías virales que incluyan al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis C y B
- Tomografía computada de cuello, tórax, abdomen y pelvis.

El valor de la tomografía por emisión de positrones (PET TC) es controvertido y con baja utilidad clínica. Reservado para pacientes con enfermedad localizada y plan de tratamiento localizado y para aquellos pacientes con sospecha de progresión a LDCGB por clínica y/o laboratorio.

- Citometría de flujo de sangre periférica en caso del Linfoma marginal esplénico y nodal.
- Biopsia de médula ósea recomendada en todos los casos.

- El diagnóstico está basado en la evaluación histopatológica de las biopsias y debe ser confirmado por expertos hemo patólogos.

CONSIDERACIONES PARTICULARES

LZM MALT

-Esofagogastroduodeno videoendoscopia (EGD) con toma de biopsias múltiples de cada región del estómago, duodeno y unión gastroesofágica en todos los pacientes por el alto porcentaje de afectación gástrica oculta.

-Ecoendoscopia, en el caso de afectación gástrica. Aconsejada para evaluar el compromiso de la pared gástrica y de los ganglios linfáticos regionales.

-Detección de Hp a través de inmunohistoquímica, test del aire espirado o serología en todos los pacientes.

- Estudio anatomopatológico de las biopsias de anexos oculares con el propósito de identificar a la *Chlamydothyla psittaci* e intestinales para establecer compromiso por *Campilobacter jejuni*.

LZM ESPLENICO

-El diagnóstico puede establecerse a través de la combinación del estudio de la sangre periférica, de la medula ósea, con su correspondiente estudio anátomo-patológico e inmunohistoquímico y citometría de flujo. Sin embargo, existe una minoría de casos en los que el diagnóstico definitivo no es posible sin la esplenectomía.

-Los linfocitos del linfoma marginal esplénico suelen tener vellosidades, pero no son patognomónicos.

LZM NODAL

-De difícil diferenciación con otros linfomas indolentes ya que comparte similitudes tanto morfológicas como en inmunofenotipo. Está ausente el compromiso extranodal.

-Un pequeño componente monoclonal usualmente tipo M puede detectarse y en este caso el diagnóstico diferencial con el linfoma linfoplasmablastico puede realizarse a través del estudio de las mutaciones del MYD88, raramente presentes en el linfoma marginal.

LZM ASOCIADO A MUCOSAS - MALT

EPIDEMIOLOGIA Y PRESENTACION CLINICA

Es el más común de los LZM. Representa del 7 al 8% de los nuevos linfomas diagnosticados existiendo una ligera preponderancia en el sexo femenino. La mediana de edad al diagnóstico es de 65 años.

La localización gástrica constituye aproximadamente el 50% de los nuevos diagnósticos. Otras localizaciones son: anexos oculares, glándulas salivales, glándula tiroides y pulmón, aunque también existen otros sitios más infrecuentes como la piel, vejiga, mama y la duramadre.

Surgen en órganos que normalmente carecen de tejido linfoide pero que acumulan células B en respuesta a la inflamación persistente debida a infecciones crónicas o procesos autoinmunes, por lo que cualquier órgano del cuerpo humano puede ser afectado.

Dentro de los procesos infecciosos relacionados se describe la asociación de *Helicobacter Pylori* (Hp) con linfoma MALT gástrico en alrededor del 90% de los casos. Se ha asociado también la *Chlamydo-phyla psittaci* (Cp) con el desarrollo de linfoma MALT en anexos oculares y pulmonar, la *Borrelia burdgorferi* (Bb), asociada a linfoma MALT cutáneo; el virus de la hepatitis C documentado en aproximadamente 1 de cada 4 pacientes con LZM extranodal no gástrico, en especial de localización glandular, tanto salival como lagrimal. Y por último, el *Campylobacter jejuni* (Cj), implicado en la patogénesis de la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID), una rara variante del linfoma MALT intestinal.

En cuanto a los desórdenes autoinmunes, alrededor del 39% de los pacientes padecen una enfermedad autoinmune concomitantemente. Estos pacientes son más jóvenes, predominantemente mujeres y muestran una mayor incidencia de linfomas extra gástricos.

La asociación más frecuente es con el Síndrome de Sjögren (70%), seguido por la tiroiditis autoinmune (13%) y la artritis reumatoidea (3%).

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS RELACIONADAS

La alteración genética predominante es la t(11;18) (q21;q21) causante de la proteína de fusión API2-MALT1. Puede ser detectada mediante PCR o FISH. Está asociada con casos avanzados, pero raramente se encuentra en linfomas MALT transformados.

Los linfomas MALT gástricos que poseen esta traslocación rara vez son Hp positivo, no responden al tratamiento de erradicación del Hp, y suelen tener menor respuesta al tratamiento con alquilantes.

HALLAZGOS PATOLÓGICOS

Las células tumorales, son de tamaño intermedio, citoplasma pálido y núcleo irregular, remedan a los centrocitos foliculares (células tipo centrocito) e infiltran los folículos de células B reactivas en la región correspondiente a la zona marginal del folículo linfoide o de la placa de Peyer, extendiéndose difusamente en los alrededores. Las células neoplásicas pueden también tener características monocitoides o de célula plasmática.

No siempre es fácil diferenciarlo de otros linfomas indolentes por lo que la inmunohistoquímica es de gran ayuda. Estas células comparten las características citológicas y el inmunofenotipo (CD20 +, CD21 +, CD35 +, IgM +, IgD-, CD5 -, CD10 -, bcl2 +/-) de las células B de la zona marginal.

Otro hallazgo importante está dado por la presencia de lesiones linfoepiteliales invadiendo estructuras epiteliales de glándulas mucosas. Estas células transformadas junto a células plasmáticas están dispersas debajo del epitelio de la superficie glandular.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas están relacionados al sitio primario de afectación.

La elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) o la B₂ microglobulina sérica, así como los síntomas B son raros.

El linfoma MALT usualmente está delimitado a una única afectación. La diseminación a ganglios linfáticos regionales u otros sitios ocurre sólo en $\frac{1}{4}$ de los casos. La médula ósea solo presenta compromiso en el 20% de los pacientes.

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

La clasificación de Lugano es la más utilizada en todos los trabajos analizados. (Tabla 1).

Sin embargo, luego del análisis del IELSG-19 (estudio aleatorizado en linfoma MALT) surge el MALT-IPI, un nuevo índice específico para esta patología.

El MALT-IPI utilizó las variantes que tenían significancia pronóstica tomando a la tasa de sobrevida libre de enfermedad (SLE) como principal medida de valoración. Éstas fueron: edad ≥ 70 años, estadio Ann Arbor III o IV y LDH elevada. Usando estos tres parámetros permitió discriminar tres grupos: bajo (0 factores de riesgo), intermedio (1 factor de riesgo) y alto riesgo (2 o más factores), evidenciando una SLE esperada a 5 años de 70%, 56% y 29%, respectivamente.

La utilidad de este índice pronóstico resultó válida tanto para linfomas MALT gástricos como no gástricos, por lo que se propone utilizarlo en ambas presentaciones de esta patología.

TERAPÉUTICA

El riesgo de transformación de los linfomas MALT es bajo, aproximadamente 2 al 5% según las series. Sin embargo, las

recaídas tanto en el órgano inicialmente comprometido como a distancia son frecuentes (30-50%) luego de la terapia inicial.

Alternativas terapéuticas

Watch and wait

Una porción variable de los pacientes pueden ser observados (*watch and wait*) sin implicar así un deterioro en su calidad de vida ni una disminución en su sobrevida global.

Esta opción es muy importante en aquellos pacientes con MALT gástrico que luego del tratamiento de erradicación del *Hp* muestran enfermedad residual microscópica, condición que frecuentemente es mal interpretada como fallo al tratamiento inicial y que lleva a una segunda línea en la mayoría de estos pacientes.

La estrategia del *watch and wait* luego de la resección quirúrgica o biopsia de los pacientes con estadio localizado de linfoma MALT de anexos oculares produce los mismos resultados que los obtenidos luego de la realización de radioterapia en cuanto a tiempo a la progresión, diseminación sistémica, transformación o mortalidad relacionada al linfoma, con una sobrevida global del 94% a 10 años.

Esta estrategia no está recomendada de manera global, pero deberá ser considerada en aquellos pacientes en los que la toma de biopsia fue escisional con márgenes negativos, enfermedad asintomática o, en el caso de pacientes no elegibles para terapia sistémica o radioterapia por sus comorbilidades y performance estatus.

Uso de la antibioticoterapia en MALT

La erradicación de *Hp* con antibióticos específicos es el estándar de tratamiento para los pacientes con linfoma MALT gástrico. Entre las principales recomendaciones se encuentra la combinación de 3 agentes basada en claritromicina sumada a un inhibidor de la bomba de protones y amoxicilina o metronidazol, con una duración del tratamiento de 14 días. La erradicación de *Hp* debe ser evaluada mediante test de urea o test de antígeno al menos 2 semanas luego de terminada la triple terapia.

El uso de la antibioticoterapia en otras localizaciones no está bien definido. Sin embargo, se recomienda su utilización en pacientes sin evidencia de infección por *Hp* y con compromiso extra gástrico, sobre todo en anexos oculares, ya que en diversos estudios se ha demostrado beneficio.

Resultados recientes han demostrado que la terapia anti HCV genera regresión del linfoma en pacientes con MALT asociado a hepatitis C.

En aquellos pacientes que no se logró remisión luego de la antibioticoterapia, la radioterapia y la terapia oncológica sistémica deben ser utilizadas, dependiendo del estadio de la enfermedad

Radioterapia (RT)

Debido a que frecuentemente el MALT se presenta y tiende a mantenerse en forma localizada un largo tiempo, las terapias locales son atractivas y dentro de éstas, la radioterapia juega un rol principal.

La radioterapia es la terapia de elección en los estadios localizados, con excelentes resultados en control de la enfermedad.

Los pacientes menores de 60 años presentan mejor respuesta y la localización tiroidea junto con la gástrica son las más favorecidas por la terapia (95% y 92% respectivamente para la tasa libre de recurrencias), en contraste con localizaciones como las glándulas salivales y linfomas orbitales (68% y 67% respectivamente).

Las complicaciones a largo plazo de la irradiación en MALT son raras y están, predominantemente relacionadas a la irradiación en órbita. Con dosis > 5 Gy se produce un incremento en el riesgo de cataratas y ojo seco, mientras que es inusual observar ulceración de córnea y glaucoma con dosis menores a 36 Gy.

Recientemente, se ha incrementado el uso de bajas dosis de RT – 4 Gy en 2 fracciones – para el manejo de linfomas indolentes con tasas de sobrevida libre de progresión a 5 años cercanas al 70%. Este fraccionamiento es especialmente útil en presentaciones en anatomías particulares como lo son los anexos oculares donde permite la reducción de efectos secundarios frecuentes como cataratas, manteniendo excelentes tasas de respuesta (96%) y remisiones duraderas (96% a 2 años).

Aun así, el estándar recomendado se mantiene en dosis de 24 Gy. Las dosis reducidas de 4 Gy deben ser consideradas en pacientes añosos o en aquellos pacientes con estadios avanzados de MALT no candidatos a terapias sistémicas.

Inmunoquimioterapia/quimioterapia

El tratamiento sistémico es el elegido en pacientes con enfermedad sistémica sintomática, los que poseen contraindicaciones para RT o que han fallado a la terapia antibiótica o a la terapia local (RT/Cirugía).

Pocas drogas/esquemas quimioterápicos han sido testeados específicamente en linfoma MALT por eso, los pacientes deben ser enrolados en ensayos clínicos siempre que sea posible.

El IELSG-19 es el primer y único estudio aleatorizado realizado a la fecha que estudia y compara a los pacientes con linfoma MALT tratados con inmunoquimioterapia y quimioterapia sola.

Este estudio demostró que la combinación Rituximab (R)-clorambucilo tiene mayor eficacia en comparación tanto con clorambucilo como con rituximab en monoterapia, a pesar de ello, los hallazgos reportados en RC y SLE no se trasladan a la SG. Estos datos avalan que la combinación de inmunoquimioterapia sería superior a la quimioterapia sola.

La similar SG observada en ambas ramas provee herramientas para considerar como una alternativa el tratamiento con rituximab en monoterapia con el intento de retrasar o evitar los riesgos a largo plazo de la quimioterapia o cuando la toxicidad potencial de la quimioterapia es relevante.

En el estudio MALT 2008-01 que analiza la combinación Bendamustina-Rituximab (BR), la respuesta completa obtenida tras sólo 3 ciclos de tratamiento fue a similar a la obtenida con R-clorambucilo al final del tratamiento en el IELSG-19 y, luego de finalizado el estudio MALT2008-01, la tasa de respuesta completa fue mayor a la observada con R-clorambucilo, aun en pacientes con la t(11;18). Por lo que la combinación BR parece ser efectiva.

Los análogos de las purinas solos o en combinación con rituximab mostraron eficacia en los linfomas MALT, con tasas de respuesta

global que van del 80 al 100%, aunque su elevada toxicidad tanto durante la terapia como a largo plazo limitan su uso.

Los regímenes que contienen antraciclinas deberán ser reservados para pacientes con una gran masa tumoral o para aquellos con transformación histológica.

LZM ESPLENICO

HALLAZGOS PATOLOGICOS

En el bazo: se caracteriza por un infiltrado micronodular con incremento de pulpa blanca. Los folículos presentan una apariencia bifásica constituida en el centro por células linfoides pequeñas con núcleo redondeado y citoplasma escaso y en la zona marginal los núcleos son irregulares con citoplasma claro alternando células de mayor tamaño tipo blastos. La pulpa roja está comprometida por una proliferación con patrón micronodular.

Es positivo para CD20, CD79a, sIgM, BCL2 y negativo para CD10, CD23, CD5, CD103, ciclina D1 y BCL6, con Ki67 bajo (<5%)

EPIDEMIOLOGIA Y PRESENTACION CLINICA

Es infrecuente, <2% de todos los linfomas, predomina en el sexo masculino y en mayores de 70 años. Se caracteriza por presentar esplenomegalia y citopenias por hiperesplenismo y/o infiltración medular.

ESTADIFICACION Y PRONOSTICO

Existe un modelo pronóstico recientemente desarrollado por el grupo de estudio del linfoma marginal esplénico donde se identifican 3 grupos de riesgo con diferentes resultados en supervivencia. Se

denomino HPLL basado en los factores determinantes: Hemoglobina – recuento plaquetario, LDH y adenopatías extrahiliares.

Como en el MALT IPI, no hay evidencia suficiente que permita utilizar estos índices para decidir terapéutica.

TERAPEUTICA

En pacientes asintomáticos se sugiere una vigilancia activa con controles cada 3 – 6 meses (examen físico – laboratorio – ecográfico).

Los principales criterios para iniciar tratamiento en el linfoma esplénico lo constituyen la presencia de esplenomegalia sintomática o progresiva, y/o citopenias progresivas (Hb<10 g/dl – plaq <80.000/mm³ – neutrófilos <1000/mm³) o la presencia de desórdenes autoinmunes concomitantes como púrpura trombocitopénica o anemia hemolítica.

Las alternativas terapéuticas reconocidas son la esplenectomía, la quimioinmunoterapia, la inmunquimioterapia o la monoterapia con rituximab.

La esplenectomía fue tradicionalmente recomendada como primera línea. La mayoría de los pacientes que fueron sometidos a la cirugía mostraron respuestas hematológicas con recuperación de las citopenias y rápida resolución de los síntomas relacionados a la esplenomegalia. La sobrevida libre de progresión y la sobrevida global a 5 años fue entre el 50-60% y 70-80% respectivamente y, la mitad de los pacientes esplenectomizados no requirió otro tratamiento. Sin embargo, no deja de ser un procedimiento quirúrgico mayor que posee potencialmente severas y hasta fatales complicaciones. Tampoco es capaz de erradicar completamente la

enfermedad y en las últimas dos décadas ha sido reemplazada por el Rituximab (con o sin quimioterapia) como primera línea.

La monoterapia con Rituximab (375 mg/m² por 4 u 8 dosis semanales) produce una rápida respuesta con tasas globales cercanas al 80% y tasas de remisión completa mayores al 40% con toxicidad mínima. Estas respuestas parecen ser prolongadas con tasas de supervivencia libre de progresión a 10 años por encima del 60%. El Rituximab puede ser particularmente útil en aquellos pacientes con desordenes autoinmunes concomitantes.

Para los pacientes que no responden al Rituximab, la esplenectomía o el agregado de quimioterapia debe ser considerado. La quimioterapia está particularmente indicada para pacientes aptos con enfermedad sintomática diseminada o signos de transformación.

LZM NODAL

HALLAZGOS PATOLOGICOS

Se observan linfocitos B de pequeño tamaño que reemplazan y se expanden hacia la zona marginal del folículo linfoide en un patrón que se asemeja al del tipo MALT.

EPIDEMIOLOGIA Y PRESENTACION CLINICA

es el menos común de los linfomas marginales (1-2% de todos los linfomas), predomina en varones y tiene una mediana de edad al diagnóstico de 59 años. La mayoría de los pacientes se presentan con estadios avanzados no voluminosos. Un tercio de los casos presenta compromiso de médula ósea, sin embargo, es poco frecuente la expresión en sangre periférica.

Se asocia, al igual que el tipo MALT a desordenes autoinmunes.

ESTADIFICACION Y PRONOSTICO

No existe un score pronóstico establecido de forma única. El score pronóstico de los linfomas foliculares (FLIPI), no validado para L2M nodal, puede ayudar a discriminar a los pacientes en bajo y alto riesgo.

TERAPEUTICA

La terapia debería estar orientada por la terapéutica del linfoma folicular. En los estadios avanzados con baja carga tumoral y escasa sintomatología es factible la estrategia del *watch and wait*.

La inmunoterapia debería ser iniciada en el caso de síntomas B, progresión de citopenias debidas a infiltración de medula ósea por linfoma, aumento rápido del tamaño ganglionar o compresión de órganos vitales por enfermedad voluminosa.

Considerar la RT en pacientes que se presentan con enfermedad localizada.

Existen diferentes opciones de quimioinmunoterapia incluyendo: rituximab/bendamustina – RCHOP – R-CVP – o Rituximab/fludarabina. La combinación de Rituximab/fludarabina sin embargo presenta altas tasas de toxicidad y, Rituximab/bendamustina seguida de mantenimiento con rituximab está asociada con mayores tasas de mortalidad comparada con RCHOP. Por lo que, la elección del tratamiento debe estar adaptada a la aptitud del paciente (fitness) y al riesgo de infecciones.

EVALUACION DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

CONSIDERACIONES GENERALES

Pacientes que están en *watch and wait*: seguir sólo con examen físico, laboratorio completo e imagen cada 6 meses, si la clínica lo requiere. El intervalo se acortará si existe aumento de esplenomegalia, linfadenopatías, citopenias y/o síntomas relacionados a la enfermedad.

TC y BMO deben volver a realizarse solo ante sospecha de progresión y el PET TC únicamente ante sospecha de transformación.

Aquellos pacientes que no tienen afectación gástrica y que completaron su tratamiento deberán seguirse con examen físico – laboratorio completo – cada 3 meses los primeros 2 años y luego cada 6 meses.

En el caso de la afectación gástrica: la confirmación de la respuesta estará dada por el estudio endoscópico 2-3 meses luego de culminado el tratamiento y la comparación del mismo con la endoscopia del diagnóstico según los criterios GELA (**tabla 2**). Es esencial la toma de múltiples biopsias con el objetivo de establecer la erradicación de *H pylori*. Se sugiere estudio endoscópico 2 veces por año durante los primeros dos años como monitoreo. Luego examen físico y de laboratorio cada 12/18 meses, dada la mayor probabilidad de estos pacientes de padecer adenocarcinoma gástrico.

En el caso del linfoma marginal esplénico la evaluación de respuesta estará dada por criterios especiales (**tabla 3**).

MANTENIMIENTO

El mantenimiento con rituximab tiene en algunos trabajos mejorías en la SLP pero no tiene beneficios en la SG. Los datos disponibles al momento no demuestran superioridad al retratamiento posterior, por

lo que no podemos definir una terapia de mantenimiento para estos pacientes.

RECAIDA DE ENFERMEDAD

Los pacientes asintomáticos deben controlarse y la RT debe ser considerada para aquellas recaídas con estadios localizados.

Si la terapia sistémica es requerida, puede repetirse el esquema inicial si han pasado >24 meses de su utilización.

NUEVAS DROGAS

De manera alentadora surgieron estudios que han demostrado la efectividad de los regímenes libres de quimioterapia.

Ibrutinib, recientemente aprobado por ANMAT en LZM extranodal, mostró eficacia y seguridad en un estudio multicéntrico fase II para pacientes recaídos/refractarios.

Lenalidomida, tanto sola como en asociación con rituximab, ha mostrado tasas aceptables de respuesta con un perfil bajo de toxicidad.

También el Copanlisib, un inhibidor de la I3PK ha demostrado eficacia y toxicidad manejable en pacientes previamente tratados con enfermedad recaída o refractaria.

Bibliografía recomendada

1 – Thieblemont, C, Zucca, E. Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT Lymphoma. [Best Pract Res Clin Haematol.](#) 2017 Mar - Jun;30(1-2):109-117

2 – Kalpadakis, C, Pangalis, G, Vassilakopoulos, TP et al. Clinical aspects of MALT lymphoma. [Curr Hematol Malig Rep.](#) 2014 Sep;9(3):262-72

3 – Raderer, M, Kiesewetter, B, Ferreri, A. Clinicopathologic Characteristics and treatment of Marginal Zone Lymphoid Tissue (MALT Lymphoma). [CA Cancer J Clin.](#) 2016 Mar-Apr;66(2):153-71

- 4 – Thieblemont, C, Cascione, L, Conconi, A et al. A MALT lymphoma prognostic index. [Blood](#). 2017 Sep 21;130(12):1409-1417
- 5 – Raderer, M. The multiple faces of marginal zone lymphomas. [Hematol Oncol](#). 2017 Jun;35 Suppl 1:46-48
- 6 – Conconi, A, Martinelli, G, Thieblemont, C et al. Clinical activity of Rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. [Blood](#). 2003 Oct 15;102(8):2741-5
- 7 – Salar, A – Domingo-Domenech, E – Panizo, C et al. First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT 2008-01): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. [Lancet Haematol](#). 2014 Dec;1(3):e104-11.
- 8 – Zinzani, PL – Broccoli, A. Possible novel agents in marginal zone lymphoma. Best practice and research Clinical Haematology, 2016.
- 9 - Kalpadakis, C – Pangalis, G – Sachanas, S et al. Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potencial benefit from maintenance. [Blood](#). 2018; 132:666-670
- 10 – Zucca, E – Arcaini, L – Buske, C et al. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [Annals of Oncology](#). Vol 31. 2020