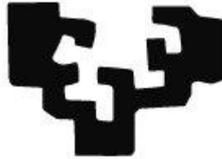


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Tesis doctoral:

HISTORIA NATURAL DE LOS LINFOMAS GÁSTRICOS PRIMARIOS. UTILIDAD DE
LA ECOENDOSCOPIA Y LA TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

Eloísa Villarreal Tejero

Marzo, 2022

Director de tesis: Luis Bujanda Fernández de Piérola

Departamento de Medicina

Universidad del País Vasco (UPV/EHU)

Tabla de contenido

Índice de figuras y gráficos	3
Índice de tablas	4
Abreviaturas y siglas	5
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	9
1. Epidemiología	10
2. Factores de riesgo	12
3. Patogénesis	14
3.1. <i>Patogenia del linfoma gástrico MALT</i>	14
3.2. <i>Patogenia del linfoma DLBCL gástrico</i>	16
3.3. <i>Linfoma folicular (LF)</i>	18
3.4. <i>Linfoma de células del manto (LCM)</i>	18
3.5. <i>Linfoma plasmablástico (LPB)</i>	18
3.6. <i>Linfoma de células T</i>	19
4. Características clínicas de la enfermedad	19
5. Diagnóstico	20
6. Estadiaje	27
7. Tratamiento	35
8. Protocolo de seguimiento con USE	40
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	43
Hipótesis	44
Objetivos	44
MATERIAL Y MÉTODOS	45
1. Diseño del estudio	46

2. Población y muestra.....	46
3. Variables	46
4. Análisis estadístico.....	48
5. Aspectos éticos.....	49
RESULTADOS	50
1. Edad y sexo.....	51
2. Antecedentes oncológicos personales y familiares.....	51
3. Diagnóstico	52
3.1. Tipo de tumor	52
3.2. Localización	52
3.3. Pruebas diagnósticas	53
4. Estadío Ann Arbor	55
5. Helicobacter pylori (HP).....	55
6. Tratamiento.....	56
7. Recidiva y progresión de la enfermedad.....	56
8. Supervivencia.....	60
DISCUSIÓN	64
CONCLUSIONES	84
Referencias bibliográficas	86
Anexo I: Plantilla de recogida de datos.	101

Índice de figuras y gráficos

Figura 1. Procedimiento diagnóstico recomendado para linfoma MALT.

Gráfico 1. Supervivencia global.

Gráfico 2: Supervivencia por grupos según tipo de tumor.

Gráfico 3. Supervivencia por grupos según estadio Ann Arbor.

Gráfico 4. Curva de supervivencia por grupos según recidiva y progresión.

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de Ann Arbor.

Tabla 2. Clasificación de Lugano.

Tabla 3. Estadificación TNM.

Tabla 4. Estadiaje y supervivencia de los pacientes con linfomas gástricos según la clasificación TNM.

Tabla 5. Sistema de estadificación de París para linfomas gastrointestinales primarios.

Tabla 6. Índice internacional pronóstico para linfomas.

Tabla 7. Neoplasia de familiares de primer grado.

Tabla 8. Relación entre Tipo de linfoma y localización gástrica

Tabla 9. Relación entre la presencia de HP y el tipo de tumor

Tabla 10. Características y tiempo de supervivencia de pacientes con recidiva.

Abreviaturas y siglas

EGILS: Grupo de Estudio del Linfoma Gastrointestinal Europeo.

FISH: hibridación fluorescente in situ.

IPI: índice internacional pronóstico para linfomas.

LDH: lactodehidrogenasa láctica.

PAAF: biopsia por aspiración con aguja fina.

RMN: resonancia magnética nuclear.

SNC: sistema nervioso central.

HP: Helicobacter pylori

LNH: Linfoma no Hodgkin

LGI: linfomas gastrointestinales

LGP: linfomas gástrico primario

MALT: linfoma de Zona Marginal Asociado a Mucosa

DLBCL: linfoma B difuso de células grandes B

cagPAI: islote de patogenicidad cag

IL-8: Interleucina 8

IL-2: Interleucina

NK-kB: factor nuclear-kB

API2: gen inhibidor de la apoptosis 2

BCL-2: leucemia/linfoma de célula B 2

BCL-6: leucemia/linfoma de célula B 6

BCL-10: leucemia/linfoma de célula B 10

LF: linfoma Folicular

LCM: linfoma De Células Del Manto

LPB: linfoma Plasmablastico

OMS: Organización Mundial de la Salud

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.

EATL: linfoma T asociado a enfermedad celiaca.

IPI: pronóstico internacional para linfomas.

R-DHAP: Rituximab-dexametasona, citarabina y cisplatino

DHAP-Gem-Ox: dexametasona, citarabina y cisplatino-gemcitabina y oxaliplat

RESUMEN

Introducción:

El linfoma gástrico primario (LGP) es una patología poco frecuente. Los tipos de LGP más habituales son el linfoma MALT y el DLBCL, ambos de estirpe celular B, pero pueden aparecer otros tumores menos frecuentes como los de estirpe celular T. El diagnóstico de los LGP ha sido estudiado ampliamente y actualmente parece claro el papel de la gastroscopia con biopsias, pero no está tan claro el rol que juegan tanto en la ultrasonografía endoscópica (USE) como la tomografía computerizada (TC), aunque parece que la USE ha demostrado ser superior a la TC para la estadificación. No obstante, la utilidad del USE en el seguimiento del linfoma gástrico después del tratamiento parece ser controvertido en el diagnóstico inicial y sobre todo en seguimiento de los pacientes ya tratados.

Objetivos:

Analizar las características histopatológicas, el tratamiento, la evolución y supervivencia así como el papel de las pruebas diagnósticas, especialmente de la USE en el seguimiento en una serie de pacientes diagnosticados de LGP.

Metodología:

Se realizó un estudio observacional, analítico y de corte transversal, en pacientes con diagnóstico histológico de linfoma gástrico que fueron atendidos en el Hospital Donostia (Guipúzcoa) desde 1991 hasta el año 2018. Se estudiaron variables sociodemográficas (edad y sexo), y variables clínicas, incluyendo datos de anatomía patológica, estadio, patrón endoscópico, patrón radiológico, localización de la lesión, presencia de *Helicobacter pylori* (HP), modalidades de tratamiento, recidiva, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Resultados:

Se estudiaron 57 pacientes de entre 28 y 78 años con diagnóstico de LG. La mayoría de los pacientes eran hombres (57.9%). El tiempo medio de seguimiento fue de 88 meses. El tipo de linfoma más frecuente fue el MALT (61.4%). La mayoría de los pacientes se encontraba en estadio I (52.6%). El 59.6% de los pacientes presentó diagnóstico positivo para HP. La prevalencia de la infección por HP fue mayor en el linfoma tipo MALT frente al resto, 77% vs 32%. En el 42.1% de los pacientes estudiados no se reportaba el patrón ecoendoscópico al diagnóstico. En 33 pacientes se realizó USE al diagnóstico, siendo normal en un 15% de los casos (5 de 33 pacientes), mientras que la TC se realizó en 53 pacientes siendo normal en 15 (28%). De estos últimos 15 pacientes en 8 se realizó USE, siendo patológica en 6 (75%) pacientes. Por el contrario en 5 pacientes con recidiva o al diagnóstico la USE fue normal detectándose lesión en 2 (40%) por TC. La TC detectó recidiva a un 71% (5 de 7 pacientes) y la USE en el 75% (3 de 4 pacientes). La supervivencia al año, 5 años y 10 años fue de 96.5%, 88.7% y 64.4%, respectivamente. La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio no presentó recidiva (77.2%). Durante el seguimiento fallecieron 14 (24.5%) pacientes, 7 (12.3%) debido al linfoma.

Conclusiones:

El pronóstico del LGP es bueno con una mortalidad baja a los 5 años. Los tratamientos son muy heterogéneos. Las biopsias gástricas son el procedimiento de elección para la detección de recidivas. La TC y la USE no son precisas para el diagnóstico ni para la detección de recidiva. La USE y la TC fueron similares en la detección de recidivas.

INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología

La incidencia de los linfomas ha ido en aumento durante las últimas dos a tres décadas. Este aumento se ha observado especialmente en las formas extraganglionares o extranodales. Las formas extranodales se refieren principalmente a linfoma no Hodgkin (LNH), del sistema nervioso central, y a linfomas gástricos, intestinales y cutáneos (Salar A *et al*, 2019) El linfoma gástrico primario (LGP) es un tumor raro, representan un 4% al 20% de los LNH y aproximadamente el 5% de las neoplasias gástricas primarias (Wang G *et al*, 2011). La localización extraganglionar más común de LNH es el estómago, representando entre el 35% de todos los linfomas extraganglionares y el 55% de todos los linfomas gastrointestinales (LGI). El intestino delgado y las regiones ileocecal siguen en frecuencia, representando respectivamente el 20% a 35% y el 5% a 10% de los linfomas GI (Burke JS *et al*, 2011, Violeta Filip P *et al*, 2018). El íleon y el ciego son los sitios más afectados, probablemente debido a la abundante presencia de tejido linfoide. En el 5% a 15% de los casos se presentan lesiones en múltiples localizaciones

La definición de linfomas gástrico primario (LGP) está basada en 5 características específicas (Dawson IM *et al*, 1961):

- Ausencia de adenopatías periféricas en el momento de la presentación.
- Falta de ganglios linfáticos mediastínicos agrandados.
- Recuento normal y diferencial de glóbulos blancos.
- Predominio de la lesión intestinal en la laparotomía con sólo ganglios linfáticos obviamente afectados en la vecindad inmediata.
- Ausencia de afectación linfomatosa del hígado y el bazo.

Aunque todos los tipos histológicos de linfoma nodal pueden afectar al estómago, la mayoría de ellos tiene su origen en las células B. los linfomas originados en las células T son extremadamente raros El linfoma más característico y frecuente en el estómago es el Linfoma de Zona Marginal Asociado a Mucosa, llamado linfoma MALT Esta es habitualmente una neoplasia de bajo grado, caracterizada por un denso infiltrado linfoide compuesto principalmente de linfocitos de pequeño tamaño que invaden y destruyen las

glándulas gástricas, configurando la llamada "lesión linfoepitelial" que es patognomónica.

El linfoma B difuso de células grandes B, denominado DLBCL, que es el segundo linfoma gástrico más frecuente, es un linfoma de alto grado. Se estima que ambos representan más del 90% de los LGP (Thieblemont *C et al*, 2017). El linfoma MALT representa el 50% de los linfomas gástricos mientras que el DLBCL aparece en el 38% de los casos.

El LGP con un fenotipo de células T, que es relativamente raro, representa solo el 7% de los linfomas gástricos primarios en áreas endémicas infectadas con HTLV-1 y un número relativamente grande de estos casos son afectación gástrica secundaria de la leucemia de células T en adultos. El linfoma gástrico primario de células T sin infección por HTLV-1 es poco frecuente y se han notificado casos esporádicos (Sugita *S et al*, 2007).

La incidencia del LGP es 2-3 veces mayor en hombres que en mujeres. En algunas series se ha informado de que el linfoma tipo MALT es más frecuente en hombres (62,5%), mientras que en las mujeres es más frecuente la aparición de los DLBCL (66,6%) (Violeta Filip *P et al*, 2018). El linfoma MALT tiene la mayor incidencia en individuos con edad de entre 50 y 60 años. Se observó que la incidencia aumenta significativamente en pacientes mayores de 40 años (Ghimire *P et al*, 2011).

Desde un punto de vista anatomopatológico, los linfomas tienden a asentarse con mayor frecuencia en la porción distal del estómago, si bien, en un 5-23 % de los casos su afectación es multicéntrica o afecta a todo el estómago (Namikawa *T et al*, 2014). Dado que el tejido linfoide se encuentra en la lámina propia, el origen de los linfomas asienta en la capa submucosa gástrica, desde donde va progresando a la capa mucosa. En ocasiones puede presentarse como pequeñas ulceraciones mucosas, en otros casos el tumor adquiere una capacidad infiltrante difusa que recuerda a la linitis plástica. De hecho, las lesiones en el linfoma tienden a ser mayores y a producir una mayor afectación linfática que en el adenocarcinoma (Liu *YM et al*, 2017).

Los linfomas gástricos de estirpe celular B como el MALT y el DLBCL son CD20 +, CD5 +, CD10-, CD23- y ciclina D1-.

2. Factores de riesgo

Numerosos autores han descrito factores de riesgo potenciales asociados con la patogenia de LGP, incluida la infección por HP, VIH, virus de Epstein-Barr, virus hepatitis B y virus linfotrópico de células T. Por su parte, *Campylobacter jejuni* también se ha descrito como un organismo importante implicado en la patogenia del linfoma MALT, específicamente de la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado. También se han detectado otras afecciones patológicas, como la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal y la inmunosupresión asociada con LGP (Venerito M *et al*, 2016).

La infección por HP, una de las infecciones crónicas más comunes, tiene una distribución mundial. Las tasas de infección difieren según el país; sin embargo, más de la mitad de la población mundial está infectada por este microorganismo (Kim SS *et al*, 2011). La infección por HP fue la primera infección bacteriana considerada carcinógena de tipo I (nivel máximo) por su implicación en el adenocarcinoma gástrico. Desde su descubrimiento, una extensa investigación se ha dedicado a la identificación de factores de virulencia o marcadores genéticos, pero las cepas de HP asociados con LGP se han estudiado poco (Nakamura S *et al*, 2013). Aunque la mucosa gástrica normal carece de folículos linfáticos, éstos pueden aparecer después un proceso inflamatorio, configurando el llamado MALT (Park JB *et al*, 2014). La infección por HP da lugar a una gastritis crónica con infiltración linfocitaria, pero solo 1 de cada 30000 a 80000 pacientes con infección por HP desarrollaran un linfoma (Isaacson PG *et al*, 2005, Xochelli A *et al*, 2014). Por consiguiente, cada paciente infectado tiene un riesgo potencial de desarrollar linfoma gástrico MALT. Sin embargo, basados en la alta prevalencia de infección por HP en la población general, por un lado, y la baja incidencia de linfoma, por otro lado, parece evidente que hay otros factores que favorecen el desarrollo de LGP (Wang L *et al*, 2011). Biológicamente, HP puede promover una condición de inflamación persistente con la formación de un MALT "adquirido" del estómago. Básicamente, se pueden determinar los pasos consecutivos del desarrollo del linfoma MALT gástrico. El primer paso es el desarrollo de linfocitos monoclonales fuertemente relacionados con la infección por HP. El segundo paso es el desarrollo de linfocitos inmortalizados que ya no dependen de la infección por HP. Este microorganismo se adapta perfectamente al estómago humano con

un arsenal que le permite resistir el ácido del estómago, moverse en la mucosa gástrica y evadir la respuesta inmune del huésped. Los principales factores de virulencia estudiados en HP son los implicados en la inflamación y el daño celular, en particular los codificados en el islote de patogenicidad *cag* (*cagPAI*), así como otras proteínas proinflamatorias (Dojcinov SD *et al*, 2011). El gen *cagA*, codificado por el *cagPAI*, es sin duda el factor de virulencia más estudiado. Dentro de las células del huésped, el CagA puede fosforilarse y ejercer efectos celulares dependientes de la fosforilación de tirosina, pero también puede ejercer efectos celulares independientes de la fosforilación de CagA, tales como la secreción de IL-8. Las cepas positivas para CagA se consideran más virulentas y se asocian con úlceras pépticas y adenocarcinoma gástrico, mientras que su asociación con linfoma gástrico MALT es contradictoria. Los resultados de varios estudios basados fundamentalmente en datos serológicos (detección de anticuerpos CagA) no han sido consistentes (Valenzuela MA *et al*, 2015). Algunos han demostrado una asociación entre las cepas positivas de CagA y el desarrollo de linfoma MALT y, lo que es más importante, la prevalencia de cepas positivas de CagA en DLBCL (Park JY *et al*, 2018). Un estudio demostró que esta proteína CagA induce la activación de quinasa regulada por señal extracelular y modifica la regulación de la expresión de Bcl-2 que produce inhibición de la apoptosis en las células B. También se ha observado que en los pacientes con linfoma gástrico en los que se ha encontrado infección por HP con CagA positiva responden a la terapia de erradicación significativamente más rápido que aquellos pacientes que no la presentan (Hatakeyama M *et al*, 2019). En estudios experimentales se ha detectado que en cultivos de linfocitos aislados de pacientes con linfoma MALT gástrico y varias cepas de HP aparece una proliferación de receptores de IL-2 que expresan células B así como producción de IL-2 por células T (Kuo SH *et al*, 2013). Así mismo se ha evidenciado que otras bacterias intestinales Gram negativas que comparten diferentes antígenos con HP como *Escherichia coli* y *Campylobacter jejuni* no inducen la proliferación de células B en condiciones de cultivo, indicando claramente un papel específico en las cepas de HP (Rudnicka K *et al*, 2019). Por otro lado, en condiciones de cultivo, HP tampoco estimula las células B de otros tipos linfomas (glándulas salivales o tiroideas) (Ponzoni M *et al*, 2017).

3. Patogénesis

3.1. Patogenia del linfoma gástrico MALT

Los linfomas gástricos de tipo MALT generalmente se caracterizan por una expansión de la zona marginal. Las células de la zona marginal constituyen una variedad de tipos de células que van desde linfocitos pequeños hasta células grandes que se parecen a inmunoblastos. Ocasionalmente, se observan células de tipo anillo de sello en los linfomas MALT gástricos y parecen representar un tipo peculiar de lesión linfoepitelial en la cual las células foveolares, desagregadas por el infiltrado linfomatoso, adquieren apariencia tipo anillo de sello. Independientemente de la composición citológica, las células de la zona marginal de las células MALT comparten características inmunofenotípicas. Los linfomas MALT gástricos son células B con expresión de CD20 y con frecuencia contienen numerosas células T reactivas positivas para CD3. Hasta en el 50% de los casos exhiben una coexpresión aberrante de CD43 que puede resultar útil en el diagnóstico. Carecen de CD5 y no presentan reordenamientos del gen *bcl-1*. Los linfomas MALT difieren de los linfomas foliculares en que son negativos para CD10 y no exhiben reordenamientos del protooncogén *bcl-2*. La invasión epitelial por parte de las células similares a los centrocitos de MALT es una característica morfológica importante en el diagnóstico de los linfomas derivados de MALT gástrico. Dichas lesiones se pueden acentuar con una tinción inmunohistoquímica para la citoqueratina. Esto es más significativo como característica diagnóstica en el estómago, pero son menos relevantes en otros sitios extranodales. En el estómago, las lesiones linfoepiteliales generalmente se definen como la invasión del epitelio gástrico por tres o más células linfomatosas.

La literatura ha informado que aproximadamente el 75% de los linfomas MALT gástricos positivos para HP obtienen una remisión completa después de la erradicación de estas bacterias con la terapia con antibióticos, apoyando la asociación entre la infección por HP y la presencia de MALT (Astl J *et al*, 2015, (Nakamura S *et al*, 2011). Las células linfoides son atraídas al tejido MALT gástrico por una Infección por HP. Cuando estas células son estimuladas continuamente por HP, pueden dar lugar a linfomas MALT. Además de las células B, las células T y los macrófagos juegan un papel importante papel en la linfomagénesis MALT. En esta etapa, la proliferación es monoclonal pero aún no puede extenderse más allá del sitio de inflamación. Con la adquisición de mutaciones

adicionales, incluidas las anomalías cromosómicas, el tumor se vuelve independiente del antígeno y capaz de diseminarse sistémicamente (Isaacson PG *et al*, 2005).

En los linfomas MALT gástricos negativos por HP, la teoría de que la infección conduce a la linfomagénesis y al desarrollo del linfoma pierde validez. Hoy en día, se cree que hay varios mecanismos por los cuales se produce la patogenia en MALT gástrico negativo para HP, incluida la relación entre alteraciones (t (11; 18)) y otras vías de activación. Se ha postulado que el linfoma MALT surge de la memoria de células B del centro posgerminal con la capacidad de diferenciarse en células de la zona marginal y células plasmáticas. Se han encontrado cuatro translocaciones cromosómicas recurrentes: t (11; 18) (q21; q21), t (14; 18) (q32; q21), t (1; 14) (p22; q32) y t (3; 14) (p13; q32) (Xochelli A *et al*, 2014, Wang L *et al*, 2011). Aproximadamente el 10% de los linfomas MALT gástricos con t [11; 18] [q21; q21] y HP son resistentes al tratamiento con antibióticos, lo que indica la importancia de un seguimiento estricto y la necesidad de valorar el tratamiento con quimioterapia, inmunoterapia y / o radioterapia para la enfermedad localizada (Nakamura T *et al*, 2008, Nakamura T *et al*, 2003, Chen LT *et al*, 2005).

En las células B y T normales, las señales producidas por la interacción de antígeno con receptores de antígeno en la superficie celular causan el linfoma de células B de proteína 10 (Bcl-10) uniéndose a la proteína de translocación asociada al linfoma MALT 1. Esto desencadena eventos adicionales que resultan en la activación del factor nuclear-kB (NF-kB), un factor de transcripción que promueve la supervivencia celular. Las translocaciones t (11; 18), t (14; 18), y t (1; 14) dan como resultado la activación de NF-kB a través del complejo de señalización Bcl10 / MALT1 y, al hacerlo, mejoran la supervivencia de las células de linfoma extraganglionar (Dojcinov SD *et al*, 2011). Específicamente, la t (11; 18) fusiona el gen inhibidor de la apoptosis 2 (API2) en el cromosoma 11 con el gen MALT1 en el cromosoma 18. El t (11; 14) (q32; q21) fusiona MALT1 con el IgH. La t (1; 14) (p22; q32) fusiona la secuencia de codificación de Bcl-10 en el cromosoma 1 a los elementos promotores / potenciadores de IgH. Todos estos eventos dan como resultado una sobreexpresión de Bcl-10, que provoca transformación celular y proporciona una ventaja de supervivencia a las células B neoplásicas. La expresión nuclear de Bcl-10 o NF-kB en MALT gástrico está asociado con resistencia de

MALT gástrico a la terapia antibiótica, incluso en aquellos tumores que carecen de la t (11; 18) (Nakamura S *et al*, 2003). La otra translocación, t (3; 14) (p13; q32), fusiona el gen FOXP1 en el cromosoma 3 al gen IgH y da como resultado un aumento en los niveles nucleares del factor de transcripción FOXP1. Su función aún no se conoce, pero aparecen tumores con translocación FOXP1 con capacidad para transformarse a DLBCL con mayor frecuencia, mientras que aquellos con t (11; 18) rara vez lo hacen (Isaacson PG *et al*, 2005).

Se sabe que en el inicio y desarrollo de las enfermedades oncológicas malignas están involucradas algunas alteraciones epigenéticas como la metilación del ADN. En el 60% de los linfomas MALT se ha observado metilación del gen p16 / INK4a, sin embargo, la metilación del gen p16 no se ha correlacionado con la presencia de la fusión API2-MALT1 o cualquier otro factor clinicopatológico, sugiriendo que la metilación aberrante del gen p16 podría ser un evento temprano en la génesis del linfoma MALT (Hatakeyama M *et al*, 2019). La determinación de los perfiles de metilación de 8 regiones de islas CpG, incluidos p15, p16, p73, hMLH1, DAPK, MINT1, MINT2, y MINT31, reveló que los linfomas MALT dependientes de HP mostraban más de 4 genes metilados, mientras que los casos en los que no estaba involucrado HP mostraban menos de 2 genes metilados, lo que indica que los linfomas MALT gástricos desarrollados a partir de una infección por HP y los que aparecen sin la intervención de HP pueden tener una diferente patogénesis, incluida la metilación aberrante del ADN (kuo SH *et al*, 2013).

Los linfomas MALT habitualmente presentan el siguiente inmunofenotipo: CD19 (+), CD20 (+), CD21 (+), CD79a (+), CD5 (-), CD10 (-), CD23 (-) y ciclina D1 (-). También se ha detectado positividad para CD1c, CD40, CD44, CD53, CD83, CD86 y miembros de la familia HLA-D. El perfil de expresión génica refleja un mayor componente de células B, así como un componente dependiente de antígenos en las células del linfoma MALT (Ferrucci PF *et al*, 2007).

3.2. Patogenia del linfoma DLBCL gástrico

El DLBCL gástrico a veces se denomina linfoma gástrico de alto grado. En comparación con el linfoma MALT de bajo grado, se informa que el linfoma gástrico de

alto grado se asocia con una tasa de remisión completa más baja y supervivencia más corta. Hasta la fecha no está claro si el DLBCL surge de novo en el estómago o si se transforma de linfomas MALT de bajo grado (Swerdlow SH *et al*, 2014).

El 30% de DLBCL muestra anomalías de BCL6. La translocación de BCL2 se ha documentado en aproximadamente el 25%, y se ha postulado que la presencia de reordenamientos de c-MYC ocurre en un promedio de aproximadamente el 10% de los pacientes (Stein H *et al*, 2008, Choi SY *et al*, 2011). El oncogén Bcl-6 está presente con frecuencia en la mayoría de los linfomas extraganglionares de alto grado. Una sobreexpresión de este gen podría explicar el desarrollo de DLBCL gástrico y DLBCL en desarrollo en otros sitios. La región promotora de Bcl-6 podría estar alterada debido a translocaciones, hipermutaciones somáticas o mutaciones desreguladoras. Estos reordenamientos genéticos provocan una sobreexpresión del gen, que parece predecir un mejor pronóstico (He M *et al*, 2016). Se han detectado altos niveles de expresión de Bcl-6 en células B germinales. También casos similares en células B extraganglionares, independientes de las aberraciones genéticas de Bcl-6. En el resto de linfomas de tipo no células B extraganglionares, las mutaciones de la desregulación de Bcl-6 se han correlacionado de manera importante con un alto nivel de expresión de Bcl-6. Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre las tasas de supervivencia y el nivel de expresión de Bcl-6 en los casos que no implican a células B extraganglionares (Yonezumi M *et al*, 2001). Se ha informado que la expresión del oncogén Bcl-2 es significativamente más bajo en linfomas gástricos que en otros linfomas primarios extraganglionares de células B de alto grado, mientras que la expresión de la proteína p53 nuclear no difiere significativamente entre estos 2 grupos. En linfomas gástricos de células grandes, no ha habido diferencias significativas en los perfiles de expresión de Bcl-2 o p53, independientemente de la evidencia de un componente MALT. Sin embargo, en los casos de linfomas de células B grandes con un componente MALT de bajo grado, se ha informado de una importante regulación a la baja de Bcl-2 y regulación ascendente de la proteína p53 de importancia clínica incierta (Horn H *et al*, 2013)

Los pacientes con enfermedad positiva para CD10 mostraron una tasa de supervivencia significativamente mayor en comparación con los pacientes con linfomas negativos para CD10 (P syrri A *et al*, 2008, Ferreri AJ *et al*, 2007)

3.3. Linfoma folicular (LF)

LF extraganglionar primario es poco frecuente y constituyen menos del 7 % de los linfomas del tubo digestivo (Damaj G *et al*, 2003). El LF del tracto GI se presenta con mayor frecuencia en adultos de mediana edad con un ligero predominio femenino. Inmunohistoquímicamente suelen presentar positividad para CD 10, BCL2 y CD20, con la mayoría de los casos negativos para CD3, CD5, CD23, CD43 y ciclina D1.

La alteración genética característica del LF es t[14;18] [q32;21], y se observa un reordenamiento del gen BCL2 en hasta el 90 % de los casos (Shia J *et al*, 2002)

3.4. Linfoma de células del manto (LCM)

El LCM comúnmente se presenta como una enfermedad en etapa avanzada. La afectación del tracto gastrointestinal se ha documentado en solo alrededor del 20 % de los casos de LCM. Se caracteriza por la translocación t[11;14] [q13;q32], que une las secuencias del gen IgH con el locus BCL1, lo que conduce a la sobreexpresión del gen CCND1 y la sobreexpresión de ciclina D1. La sobreexpresión de ciclina D1 es una característica muy característica y específica de LCM. Por lo general, se detecta en infiltrados linfoides CD20+ y CD5+, pero no en infiltrados linfoides CD20+ y CD5- y, por lo tanto, es más útil para distinguir las células linfoides del manto maligno del tejido linfoide asociado a la mucosa normal o los linfocitos de células B reactivas de la gastritis crónica (Salar A *et al*, 2006).

3.5. Linfoma plasmablastico (LPB)

Se ha documentado que el LPB surge en el estómago, el intestino delgado, el colon, el recto y el ano. Esta entidad se asocia con mayor frecuencia a la inmunodeficiencia, particularmente en el contexto de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Dong HY *et al*, 2005). El LPB es positivo para los antígenos de células plasmáticas CD138, CD38, Vs38c y MUM1, pero son negativas para los marcadores de células pan-B como CD20 y PAX5. Las células neoplásicas tampoco

son reactivas para el marcador del centro germinal BCL6. La reactividad a CD45 puede ser débil o variable, y el CD79a se observa en el 50-85 % de los casos (Stein H *et al*, 2008).

3.6. Linfoma de células T

El linfoma de células T es un tumor poco frecuente, generalmente asociado a enteropatía (enfermedad celíaca) (EATL), este es el linfoma de células T gastrointestinal primario más común. Este es un tumor clínicamente agresivo que surge de la población de células T intraepiteliales (Isaacson PG, 1999)

4. Características clínicas de la enfermedad

Los síntomas iniciales de LGP suelen ser inespecíficos, simulando gastritis, enfermedad ulcerosa péptica, trastornos pancreáticos o trastornos funcionales del estómago. El examen físico es poco destacable en el 60% de los casos. En estos casos inespecíficos los hallazgos conducen a un retraso en el diagnóstico, que puede durar varios años en ciertos casos (Venerito M *et al*, 2016).

Los síntomas más comunes informados incluyen pérdida de peso, náuseas, vómitos, plenitud abdominal e indigestión. Debilidad, sudores nocturnos, *ictericia*, fiebre y la disfagia aparecen con menos frecuencia. Otros síntomas poco frecuentes son obstrucción y perforación gástrica, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía (Gisbert J *et al*, 2013). Aproximadamente el 30% de los pacientes con DLBCL gástrico presentan hemorragia gastrointestinal en forma de hematemesis o melena. En algunos casos, se pueden encontrar hallazgos físicos en la exploración que incluyen dolor a la palpación epigástrica, adenopatía y masas epigástricas palpables (Koch P *et al*, 2001).

5. Diagnóstico

Los linfomas gástricos suelen diagnosticarse con un retraso considerable debido a la ausencia de síntomas en la mayoría de los pacientes, además de que su presentación endoscópica es inespecífica. y la ausencia de síntomas en un porcentaje considerable de pacientes (Andriani A *et al*, 2006). los linfomas de alto grado tienden a diagnosticarse en la etapa avanzada con más frecuencia que los linfomas de bajo grado (Andriani A *et al*, 2005). Esta presentación atípica es uno de los principales escollos en el diagnóstico de la enfermedad, ya que el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 76 días (Koch P *et al*, 2001). Sin embargo, el diagnóstico temprano de la enfermedad podría ser un punto crítico para evitar la evolución a un linfoma agresivo (Ahmad A *et al*, 2003)

El inmunoperfil también es otro método diagnóstico indispensable en los pacientes con linfoma, ya que este permite establecer el diagnóstico diferencial con otras clases de linfoma, además de subclasificar el tipo de linfoma difuso, mostrando un inmunoperfil de linfocitos B (CD20 positivo) y su grado de diferenciación, tales como el tipo centro germinal, postcentro germinal o anaplásico (CD10, BCL2, BCL6, ALK1 y MUM1) (Teco-Cortes *et al*, 2017)

La nueva información de la heterogeneidad molecular de los linfomas de células B, especialmente DLBCL, está cambiando el paradigma hacia evaluaciones y terapias más personalizadas. El término de linfomas de doble mutación o doble golpe se utiliza cuando el reordenamiento de c-Myc y Bcl-2 y/o Bcl6 se identifica mediante pruebas citogenéticas o por hibridación fluorescente in situ (FISH). Otros términos como "doble proteína" o "doble expresor" se refieren a la coexpresión de 2 oncogenes (MYCj y Bcl-2) en un alto porcentaje de células tumorales según la tinción de inmunohistoquímica (Horn H *et al*, 2013, Swerdlow SH *et al*, 2014). Los linfomas con doble mutación tienen implicaciones pronósticas en el DLBCL, pero su uso en los linfomas primarios de células B gástricas sigue sin estar claro. Existe información en la literatura sobre la combinación de anomalías de Myc y Bcl-2 o Bcl6 en LGP. Han publicado un estudio con 188 muestras de tejido de LGP analizadas con FISH e inmunohistoquímica utilizando un panel de biomarcadores, como c-Myc, Bcl-2, Bcl-6, CD31, CD10, Mum-1 y Ki-67. Los resultados han mostrado que los linfomas de "doble golpe" son un subtipo poco común entre los

LGP, mientras que en los pacientes con amplificación y / o copia de múltiples genes de c-Myc, Bcl-2 y Bcl-6, y "doble proteína" gástrica, los linfomas de células B tuvieron un resultado clínico precario. Además, pacientes negativos para la expresión de c-Myc, Bcl-2 y Bcl-6 en tejido tumoral pero alta expresión de proteína cisteína secretada, en las células estromales puede tener un mejor pronóstico que otros linfomas de células B gástricas, independientemente de su estadio clínico y tipos patológicos (He *et al*, 2016).

Por su parte, la endoscopia es una herramienta indispensable para el diagnóstico inicial y el seguimiento de los casos, así como para la obtención de muestras de biopsia. No obstante, este tipo de método diagnóstico no distingue el LGP del carcinoma gástrico más común. Con la endoscopia se pueden distinguir tres patrones principales (ulceración, infiltración difusa y masa polipoide). Sin embargo, ninguno de estos patrones es específico para LGP (Taal *et al*, 1996).

La precisión diagnóstica de este método diagnóstico oscila entre el 11% y el 22% cuando se realiza sola, y se incrementa al 50% a 75% cuando se toman biopsias (Fischbach W *et al*, 2000, Nonaka K *et al*, 2012).

En la actualidad se ha propuesto una nueva clasificación de seis patrones endoscópicos (Zullo A *et al*, 2010):

- Tipo ulcerativo: ulceraciones únicas o múltiples o erosiones múltiples
- Tipo exofítico: apariencia similar a un tumor con una masa irregular o polipoide
- Tipo hipertrófico: pliegues grandes o gigantes, patrón nodular
- Hemorragia petequeal: varias petequias a nivel de la mucosa.
- Mucosa normal / hiperémica: mucosa normal a rojiza.
- Tipo mixto

Estas características endoscópicas no tienen un valor pronóstico reconocido (Kim JS *et al*, 2007, Lee SK *et al*, 2004).

Endoscópicamente, el patrón entre los linfomas de alto grado y bajo grado difieren estadísticamente. Los linfomas de alto grado se presentan mayormente en forma de lesión ulcerativa o como una masa exofítica en comparación con los linfomas de grado bajo; en

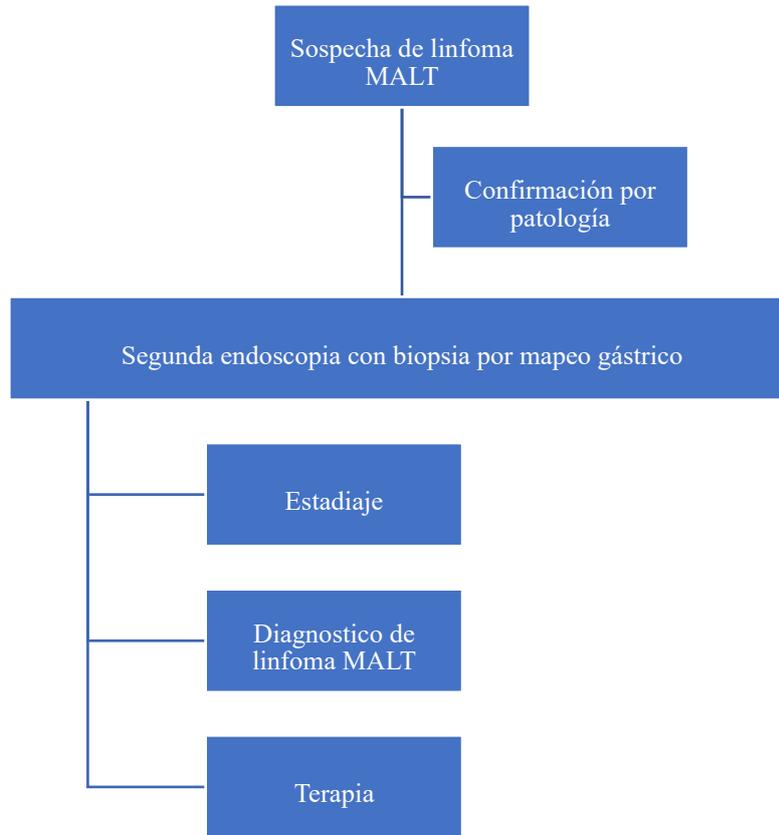
estos últimos el patrón que se presenta con mayor frecuencia es el de una mucosa normal e hiperémica con hemorragias petequiales (Zullo A *et al*, 2010).

Algunos estudios muestran que las lesiones exofíticas tienen un comportamiento más refractario al tratamiento de erradicación de HP. Por otra parte, parece que la diseminación superficial del linfoma en la endoscopia tiene un mejor pronóstico que cuando se observan lesiones infiltrantes profundas y que la presencia de lesiones hipertróficas en adoquín sugiere la alteración del gen API2-MALT1. Las lesiones múltiples otorgan un pronóstico más precario que las lesiones únicas, especialmente en los linfomas MALT negativos para HP (Asano N *et al*, 2012)

El procedimiento denominado mapeo gástrico está recomendado para el diagnóstico endoscópico de esta patología. El número mínimo de muestras de biopsia que deben tomarse de lesiones visibles es diez. El número de biopsias que se tomarán de mucosa macroscópicamente normal no se ha especificado hasta ahora. Sin embargo, cuatro biopsias del antro y el cuerpo, respectivamente, y dos biopsias adicionales del fundus gástrico parecen razonables. En general, este protocolo no se realiza durante el primer acto endoscópico diagnóstico (Gong EJ *et al*, 2019). Por lo tanto, parece apropiado un algoritmo de diagnóstico como se describe en la *figura 1*. Las lesiones linfoepiteliales representan la característica histomorfológica del linfoma MALT gástrico. Existe un consenso ampliamente aceptado de que el diagnóstico de linfoma MALT gástrico se basa en criterios histomorfológicos según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Harris NL *et al*, 1999)

Los hallazgos de genética molecular adicional como el análisis de clonalidad de los genes de inmunoglobulina reorganizados pueden ser útiles en casos individuales, pero no se recomiendan para la rutina clínica (Fischbach W *et al*, 2008).

Figura 1. Procedimiento diagnóstico recomendado para linfoma MALT.



Tomando todo eso en conjunto, la endoscopia en el linfoma gástrico presenta ciertos desafíos. El primero de ellos es realizar un diagnóstico preciso y la tipificación del linfoma, lo que resulta esencial. Esto depende principalmente de los hallazgos endoscópicos y la experiencia del endoscopista que evalúa el aspecto macroscópico y realiza las biopsias. Un procedimiento de mapeo gástrico para minimizar los posibles errores de muestreo requiere una segunda endoscopia en casi todos los casos de linfoma sospechado ya que no se suele realizar durante la investigación inicial (Castro M *et al*, 2007).

Los cambios endoscópicos después del tratamiento del linfoma ya sea por erradicación de HP, radiación o quimioterapia son inespecíficas. Finalmente, el reconocimiento de pacientes que definitivamente no han respondido a la erradicación de HP y necesitan radiación o quimioterapia y encontrar a aquellos con solo residuos histológicos mínimos que deben prevenirse de un sobretratamiento oncológico es el otro

verdadero desafío. Teniendo esto en cuenta, se puede suponer que cualquier técnica endoscópica que proporcione más información al investigador y que pueda permitir la toma de biopsias como objetivo, mejorarán el resultado diagnóstico de la endoscopia en linfoma gástrico (Fischbach W *et al*, 2008, Castro M *et al*, 2007)

En cuanto al USE, ha ganado un gran papel en el tratamiento del LGP. Representa una herramienta integral en el diagnóstico, estadificación locorregional y el monitoreo de la respuesta del LGP al tratamiento. El USE es superior a la TC para la estadificación T y N al proporcionar mayor detalle sobre cualquier invasión de la mucosa, la submucosa, la musculatura propia o más allá de la serosa. El papel principal de esta técnica está en la evaluación de los ganglios linfáticos regionales y la infiltración de la pared gástrica en el contexto del estudio de diagnóstico con nivel de evidencia "A" (Dreyling M *et al*, 2013, Ruskoné-Fourmestraux A *et al*, 2010) El uso del USE es en la actualidad un método muy extendido y el tratamiento de los linfomas gástricos MALT depende de esta valoración, ya que las enfermedades limitadas a las capas I y II del estómago presentan una mayor posibilidad de responder a la erradicación de HP que la enfermedad más avanzada. Sin embargo, una limitación de este método es que se trata de una técnica dependiente del realizador y en algunos casos tiende a aumentar la variabilidad entre realizadores, especialmente en la definición de la enfermedad en etapa intermedia (Fusaroli P *et al*, 2002). El USE puede evaluar la extensión de la lesión y su invasión. Generalmente las lesiones suelen observarse como imágenes hipoeoicas, pero también se han notificado algunos casos de imágenes hiperecoicas (Taal BG *et al*, 1996). Por su parte el carcinoma infiltrativo suele tener un crecimiento vertical en la pared gástrica, mientras que la extensión del linfoma generalmente es horizontal y con una mayor participación de los ganglios linfáticos perigástricos (Püspök A *et al*, 2002).

La sensibilidad de este método diagnóstico oscila entre el 80% y el 99%, con una especificidad del 100% (Fusaroli P *et al*, 2005).

En el USE se pueden encontrar cuatro patrones (Suekane H *et al*, 1993):

Tipo 1. Superficial: engrosamiento de la segunda y tercera capa sin la participación de la primera y cuarta capa.

Tipo 2. Difuso-infiltrante: difusa participación transmural de la pared gástrica con infiltración de las diversas capas, mal definida y ecogenicidad no uniforme.

Tipo 3. Efecto masa: masa hipoeoica localizada en la tercera y cuarta capa, bien definida respecto del tejido circundante.

Tipo 4. Mixto: combinación de los tres patrones anteriores.

Los estudios radiológicos tales como la el tránsito esofagogastroduodenal con contraste también son útiles en el diagnóstico de los linfomas gástricos, pero no hay imágenes patognomónicas indicativas de linfomas gástricos; sin embargo, se pueden identificar alteraciones localizadas o extendidas en la mucosa gástrica, lesiones mamelonadas o ulceradas y con mayor frecuencia la presencia de pliegues engrosados. En los linfomas de bajo grado predominan las ulceraciones y la nodularidad, con una infiltración superficial y engrosamiento de la pared menor de 1 cm., mientras que en los linfomas de alto grado se presentan principalmente lesiones polipoideas e infiltrativas, con un engrosamiento de la pared mayor de 2cm. Los patrones radiográficos de linfoma gástrico observados en estos estudios incluyen úlceras, masa polipoide, pliegue engrosado, nodularidades de la mucosa o lesiones infiltrantes, que no son concluyentes, lo que plantea un desafío diagnóstico al diferenciarse de otras lesiones malignas y benignas, por lo que requiere confirmación patológica. La preservación de la distensibilidad y flexibilidad gástricas, a pesar de la infiltración extensa con engrosamiento del pliegue gástrico, es un hallazgo más sugestivo de linfoma (Ghimire P *et al*, 2008, Peng SS *et al*. 1998).

En relación a la TC, se debe realizar de la región torácica, abdominal y pélvica, con la finalidad de estadificar los linfomas gastrointestinales, con una marcada sensibilidad y especificidad. El engrosamiento de la pared gástrica es mucho menos acentuado en el linfoma de bajo grado que en el linfoma de alto grado en las imágenes de TC, y la linfadenopatía abdominal es menos común en el linfoma de bajo grado. La preservación del plano de la grasa sin invasión de las estructuras circundantes puede sugerir un linfoma; sin embargo, estos hallazgos no son específicos (Malley MEO *et al*, 2007). Los patrones de afectación gástrica observados pueden ser infiltración segmentaria o difusa, o tipo polipoide. La infiltración de tumores suele ser homogénea, aunque en tumores más grandes pueden estar presentes áreas de baja atenuación. La infiltración

difusa que involucra más del 50% del estómago y la infiltración segmentaria son las características más comunes del LNH gástrico en las imágenes de TC (Lupescu IG *et al*, 2007).

Por su parte, las características de los linfomas gástricos en la Resonancia magnética nuclear (RMN) incluyen pliegues mucosos engrosados irregularmente, infiltración submucosa irregular, lesión de morfología anular, crecimiento tumoral exofítico, masas mesentéricas y linfadenopatía mesentérica / retroperitoneal. Los tumores suelen ser homogéneos e intermedios en T1. Se observan intensidades de señal heterogéneamente aumentadas en T2. La mejora suele ser leve-moderada después de la administración intravenosa de gadolinio dimeglumina (Borggreve AS *et al*, 2019)

Finalmente, en el diagnóstico por imagen la aplicación de la 18F-FDG PET / TC en el diagnóstico de linfoma gástrico es un reto debido a la actividad fisiológica de la fluorodesoxiglucosa en el estómago y la variabilidad en el grado de captación en diversos subtipos histológicos. Los linfomas gástricos más agresivos presentan una captación más intensa que el linfoma MALT de bajo grado. La incorporación de FDG-PET tiene una ventaja significativa en la estadificación de DLBCL, linfoma folicular y linfoma de células del manto con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 90%, aunque no tiene beneficios adicionales para los linfomas MALT que se informan con frecuencia como PET negativo debido a su comportamiento indolente. (Marcus C *et al*, 2017, Reinartz G *et al*, 2016). Actualmente, para LGP, el PET/CT es un estudio de imagen inicial en DLBCL, pero no recomendado en casos de MALT (Nakajo M *et al*, 2016).

En el estudio diagnóstico de los linfomas gastrointestinales también es mandatoria la realización de hemograma, pruebas de funcionalidad hepática y renal, niveles de calcio, ácido úrico y lactodehidrogenasa láctica (LDH). Todas estas pruebas proporcionan información sobre el estadiaje y la agresividad del linfoma. La determinación de LDH es generalmente normal en los linfomas primarios iniciales, pero se encuentra elevada en formas avanzadas y es de valor pronóstico (Gutiérrez-García G *et al*, 2007).

6. Estadiaje

Una vez que se establece el diagnóstico de LGP, la estadificación es esencial para planificar el tratamiento y el pronóstico. También es importante excluir el linfoma sistémico con afectación secundaria del estómago. Hace unos años, la estadificación del linfoma gástrico era un tema controvertido con varios sistemas de estadificación en uso (Fischbach W *et al*, 2008, Fischbach W *et al*, 2013)

En la actualidad, existe un consenso general de que los procedimientos de estadificación inicial deben incluir endoscopia gastro-duodenal, con múltiples biopsias de cada región del estómago, duodeno y unión gastroesofágica, así como de cualquier sitio de aparición anormal. La biopsia y citología deben estar disponibles para estudios citogenéticos, además de la histología de rutina y la inmunohistoquímica (Tadmor T *et al*, 2017). Se recomienda el análisis FISH o un ensayo molecular para la detección de t (11; 18) para identificar enfermedades que probablemente no respondan a la terapia con antibióticos (Toyoda K *et al*, 2019). La presencia de infección activa debe determinarse mediante histoquímica y prueba de aliento; se recomiendan estudios serológicos cuando los resultados de la histología son negativos. Aunque la enfermedad generalmente permanece localizada en el estómago, la diseminación sistémica y el compromiso de la médula ósea también deben excluirse en la presentación (Dong R *et al*, 2018). Independientemente de la histología, la evaluación general también implica los niveles séricos de LDH y microglobulina b-2, estando sus niveles elevados relacionados con mal pronóstico (Shehata AMF *et al*, 2019).

En casos con DLBCL, la estadificación precisa es necesaria para las implicaciones terapéuticas. Si la enfermedad afecta más allá del estómago y los ganglios regionales, las estrategias de tratamiento ya no pueden centrarse en el control local; siendo la quimioterapia sistémica agresiva la opción terapéutica obligatoria en estos casos (Ollila TA *et al*, 2018)

El mejor sistema de estadificación sigue siendo controvertido, actualmente, se pone mucho esfuerzo en el desarrollo de enfoques terapéuticos específicos que se adaptan a entidades específicas de linfoma. Como consecuencia, se necesita recopilar información específica para apoyar la elección de la terapia (Ikoma N *et al*, 2017). En el linfoma

gástrico de la zona marginal de células B de tipo MALT, la necesidad de documentación especializada de la extensión del tumor en la pared del órgano se ha visto acentuada por el alto valor predictivo del fracaso de la respuesta después de erradicación la de la infiltración por HP cuando el tumor infiltra más allá de la mucosa, un parámetro predictivo independientemente de la presencia de la translocación t (11; 18). Con nuevas técnicas como el USE, esta profundidad de infiltración se puede evaluar mejorando la precisión. Sin embargo, la información no se puede traducir a los sistemas de estadificación clásicos (Vetro C *et al*, 2014). Los patrones de diseminación de los linfomas extranodales también son esencialmente diferentes de los LGP. Dado que la etapa del tumor es una de las pautas más importantes en la elección de la terapia local (cirugía, radioterapia) y la quimioterapia, es esencial la documentación adecuada de la localización del tumor en los ganglios linfáticos relacionados con el órgano y más allá (Dong R *et al*, 2018, Vetro C *et al*, 2014)

Todos los estudios deben tratar de definir con la mayor precisión la extensión de la infiltración tumoral y son fundamentales para plantear la estrategia terapéutica. Existen 5 esquemas de estadificación, de importancia clínica actualmente (Cheson BD *et al*, 2014):

- 1) Estadificación de Ann Arbor, modificada por Musshoff.
- 2) Estadificación de Lugano.
- 3) Clasificación TNM.
- 4) Índice pronóstico internacional.
- 5) Estadificación de París.

Tabla 1. Clasificación de Ann Arbor.

Estadio	Extensión del estadio del linfoma
Estadio I	Tumor confinado al tubo gastrointestinal, único o múltiple, lesiones no contiguas.
Estadio II	Compromiso ganglionar: II1 locales (perigástricos). II2 distantes (mesentéricos, retroperitoneales, etc.)
Estadio III	Invasión de serosa con compromiso de tejidos y/o órganos adyacentes.
Estadio IV	Diseminación extranodal y o nodal supradiaphragmática.

La clasificación de Ann Arbor es la más utilizada en trabajos quirúrgicos (*Tabla 1*). Las modificaciones introducidas por Musshoff (Musshoff K *et al*, 1977) aportan cambios que aparecen a posteriori en otras clasificaciones como la de Lugano.

Se han propuesto varias modificaciones y alternativas. Sin embargo, ni la diferenciación del estadio I1 (confinamiento del linfoma en la mucosa y la submucosa) del estadio I2 (extensión del tumor más allá de la submucosa) ni la discriminación del estadio III1 (afectación de los ganglios linfáticos regionales) del estadio II2 (implicación de nódulos linfáticos más allá del área regional, según lo evaluado en la modificación de Musshoff) satisface suficientemente la demanda de documentación de todas las características del linfoma. Para cumplir con estos inconvenientes, se ha descrito la clasificación de Lugano (*Tabla 2*), que introdujo la etapa IIE para la "penetración de la serosa" sin la participación de los ganglios linfáticos en el sistema de Ann Arbor. Esto representa un cambio en el significado de la etapa II que originalmente indicó la participación de los ganglios linfáticos, por esto, la clasificación de Lugano puede generar confusión (Zhang S *et al*, 2015).

Tabla 2. Clasificación de Lugano.

Estadio	Extensión del estadio del linfoma
I	Confinado al tracto gastrointestinal (único primario o múltiple no contiguo lesiones)
II	Extendiéndose hacia el abdomen desde el sitio GI primario
III1	¼ afectación ganglionar local
III2	¼ compromiso ganglionar a distancia
IIIE	Penetración de la serosa para involucrar órganos o tejidos adyacentes
IV	Afectación extraganglionar diseminada o concomitante afectación ganglionar supradiaphragmática

La estadificación TNM para tumores de origen epitelial también se ha propuesto como una alternativa en el linfoma gastrointestinal para describir la enfermedad localizada (Harry B et al, 2004). La "T" de este sistema pertenece a la estructura anatómica de los órganos y cumple suficientemente los requisitos para la estadificación de la extensión local de la enfermedad (*Tabla 3*). En la *figura 2* se puede observar el estadiaje según el TNM y la supervivencia de los pacientes con linfomas gástricos.

Tabla 3. Estadificación TNM.

Estadio		Características
T	1	Tumor invade la lámina propia o submucosa
	2	Tumor invade la muscularis propia
	3	Tumor invade la subserosa
	4	Tumor invade la subserosa sin invadir estructuras vecinas
	5	Tumor invade estructuras vecinas
N	0	Ganglios sanos
	1	Ganglios comprometidos dentro de los 3cm del tumor primario
	2	Ganglios comprometidos más de 3cm del primario (art. Hepática, gástrica izquierda, esplénica, celiaca)
	3	Ganglios positivos del grupo N3
	4	Ganglios hepatoduodenales, paraortic, ganglios más allá del grupo 3
M	0	No hay metástasis
	1	Metástasis a distancia positivas

Tabla 4. Estadiaje y supervivencia de los pacientes con linfomas gástricos según la clasificación TNM.

Estadio	T	N	M	Supervivencia a los 5 años (Stephens)
I	T1	N0 N1	M0	100
II	T2	N2	M0	88.9
	T2 T3	N0 N1 N2	M0	
III	T4 T5	cualq. N	M0	52.1
	cualq.T	N3N4	M0	
IV	cualq T	cualq N	M1	25

El Grupo de estudio del linfoma gastrointestinal europeo (EGILS) es un grupo multidisciplinario de investigadores, incluidos investigadores clínicos como gastroenterólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas y patólogos, así como investigadores básicos como biólogos celulares y moleculares (Ruskoné-Fourmestraux A *et al*, 2011). Varios grupos del Reino Unido, Francia, Alemania, los Países Bajos, España y Austria participan desde 1999 para discutir y estudiar temas en epidemiología y biología molecular y celular del linfoma gastrointestinal. Como resultado apareció un TNM modificado, “el sistema de clasificación de París (*Tabla 5*) (Ruskoné-Fourmestraux A *et al*, 2003). Este sistema de estadificación registra: la profundidad de la infiltración del tumor, un parámetro que es altamente predictivo de la respuesta del linfoma MALT a la terapia erradicadora de HP; el grado de afectación nodal y la posibilidad de propagación tumoral. Se ajusta al origen gastrointestinal del linfoma, considerando las características histopatológicas de los linfomas extranodales de células B y T (Ruskoné-Fourmestraux A *et al*, 2011)

Tabla 5. Sistema de estadificación de París para linfomas gastrointestinales primarios.

TX	Extensión del linfoma no especificada
TO	Sin evidencia de linfoma
T1	Linfoma confinado a la mucosa / submucosa
T1m	Linfoma confinado a la mucosa
T1sm	Linfoma confinado a la submucosa
T2	El linfoma infiltra la muscularis propia o subserosa
T3	El linfoma penetra en la serosa (peritoneo visceral) sin invasión de estructuras adyacentes
T4	El linfoma invade estructuras u órganos adyacentes
NX	No se evaluó la afectación de los ganglios linfáticos
NO	No hay evidencia de compromiso de los ganglios linfáticos
N1	Afectación de los ganglios linfáticos regionales
N2	Afectación de los ganglios linfáticos intraabdominales más allá del área regional
N3	Diseminación a los ganglios linfáticos extraabdominales
MX	No se evaluó la diseminación del linfoma
MO	Sin evidencia de diseminación extraganglionar
M1	Afectación no continua de un sitio separado en el tracto gastrointestinal (p. Ej., estómago y recto)

M2	Afectación no continua de otros tejidos (p. Ej., Peritoneo, pleura) o órganos (por ejemplo, amígdalas, glándula parótida, anexos oculares, pulmón, hígado, bazo, riñón, pecho, etc.)
BX	No se evaluó la afectación de la médula ósea
B0	Sin evidencia de afectación de la médula ósea
B1	Infiltración linfomatosa de médula ósea
Estadificación clínica TNM	Estado del tumor, ganglio, metástasis, médula ósea
pTNMB	Estadificación histopatológica: estado del tumor, ganglio, metástasis, médula ósea
pN	El examen histológico normalmente incluirá 6 o más ganglios linfáticos

El índice internacional pronóstico para linfomas (IPI), es otro sistema de estadificación pronostica para este tipo de tumor (*Tabla 6*). Está vinculado a la clasificación TNM y es utilizado para valorar el riesgo en linfomas no Hodgkin de alto grado. Tiene en cuenta la edad, el estado del paciente, estadio, compromiso extranodal y los valores de LDH (Galindo F *et al*, 2009).

Tabla 6. Índice internacional pronóstico para linfomas.

	Puntos	
	0	1
Edad	< ó = 60	> 60
Estado (performance)	0 ó 1	2,3,4
Estadio	I ó II	III ó IV
Compromiso extranodal	< 2sitios	> ó = 2 sitios
LDH	Normal	Alto

	Riesgo
Bajo	0 ó 1
Bajo intermedio	2
Alto intermedio	3
Alto	4

7. Tratamiento

Aunque la estrategia de tratamiento para el LNH ganglionar está bien establecido, el tratamiento del LPG no está exento de controversia (Papaxoinis G *et al*, 2006). Históricamente, la escisión quirúrgica de los linfomas gástricos había sido el pilar del tratamiento; muchos estudios han demostrado una supervivencia más larga de estos pacientes con resección primaria (Bartlett DL *et al*, 1996). El tratamiento con antibióticos para los casos de MALT gástrico de bajo grado en estadio temprano se convirtió en una práctica aceptada después de que los informes describieran la regresión del tumor posterior a la erradicación de HP, sin embargo, los beneficios de la resección quirúrgica para la mayoría de los linfomas gástricos primarios no están respaldados por estudios recientes (Hussell T *et al*, 1993).

La terapia multimodal usando cirugía, quimioterapia y radioterapia en varias combinaciones ha sido explorada de manera más amplia; sin embargo, debido a que se han informado resultados equivalentes para la cirugía o una combinación de cirugía y quimioterapia versus tratamiento no quirúrgico como la quimioterapia y / o radioterapia, se han cuestionado los beneficios de la resección quirúrgica (Koch P *et al*, 2001).

El Danish Lymphoma Study Group informó los resultados de un estudio retrospectivo del registro de LNH basado en la población, que incluyó a 175 sujetos con linfoma gástrico. Este estudio reveló una supervivencia más corta en sujetos con síntomas

B, estadio clínico mayor que II, edad mayor de 72 años y nivel elevado de lactato deshidrogenasa. No hubo diferencia de supervivencia entre los sujetos tratados quirúrgicamente y no quirúrgicamente con enfermedad localizada (D'Amore F *et al*, 1994)

Dos estudios controlados aleatorios completados en México evaluaron el beneficio de resección quirúrgica en linfoma gástrico. En el primer estudio se asignó al azar a sujetos con DLBCL gástrico a 1 de 4 brazos de tratamiento: quimioterapia, quimioterapia más cirugía, solo cirugía y cirugía más radioterapia. Las tasas de respuesta completas fueron similares entre los grupos, pero las tasas de supervivencia general a 10 años fueron significativamente mayores en los grupos de quimioterapia sola y quimioterapia más cirugía (tasas de supervivencia a 10 años, 96%, 91%, 54% y 53%, respectivamente). La toxicidad tardía fue más común y grave en los grupos de cirugía (Aviles A *et al*, 2004, Aviles A *et al*, 2005). Los autores concluyeron que la quimioterapia sola debería ser el tratamiento de elección para los pacientes con DLBCL gástrico. El segundo estudio asignó al azar a sujetos con linfoma MALT gástrico de bajo grado a cirugía, radioterapia y quimioterapia. No hubo diferencias en la supervivencia general entre los grupos (tasas de supervivencia general a 10 años: 80% en el grupo de cirugía, el 75% en el grupo de radioterapia y el 87% en el grupo de quimioterapia). En este estudio no se utilizó el tratamiento de erradicación de HP. Los investigadores concluyeron que la quimioterapia sola es eficaz y segura. La terapia con cirugía o radiación debe reservarse para pacientes que no son candidatos a quimioterapia (Aviles A *et al*, 2005).

Debido a que los estudios realizados hasta la fecha no han demostrado ningún beneficio de la resección quirúrgica en comparación con el tratamiento conservador, la cirugía ahora solo se reserva para el tratamiento de casos altamente selectivos de LPG, como tumores que son refractarios a otras terapias o que tienen complicaciones, como sangrado no controlado con otras medidas terapéuticas, perforación o formación de fístulas. La estrategia de tratamiento debe estratificarse según el subtipo, el estadio, el estado de infección por HP y la presencia de translocación t (11; 18). El tratamiento requiere los esfuerzos coordinados de equipos multidisciplinarios, incluidos los oncólogos médicos; oncólogos radioterapeutas; y, en raras ocasiones, cirujanos (Ikoma N *et al*, 2017).

Se ha demostrado que la terapia de erradicación de HP con antibióticos es eficaz contra el linfoma gástrico; puede conducir a la remisión completa del tumor, como se muestra en varios regímenes de erradicación de HP que combinan inhibidores de la bomba de protones y triple terapia basada en claritromicina con amoxicilina o metronidazol durante 10 a 14 días, siendo estos altamente efectivos (Fuccio L *et al*, 2008). Se ha informado que estas terapias pueden lograr una alta tasa de éxito en la erradicación de HP en estos pacientes, con una alta tasa de remisión del linfoma MALT gástrico en pacientes con enfermedad localizada. En los casos de erradicación fallida de HP, se debe proporcionar un segundo régimen, con terapia alternativa triple o cuádruple (Bertoni F *et al*, 2011). Se recomienda el tratamiento de erradicación de HPi para todos los pacientes con linfoma MALT gástrico, independientemente del estadio (Dreyling M *et al*, 2013). El tratamiento con HP debe considerarse como el único tratamiento inicial de pacientes con linfoma MALT localizado H pylori positivo (Zucca E *et al*, 2013). Se ha informado que del 50% al 80% de estos pacientes logran una remisión completa con un período libre de enfermedad a largo plazo en la mayoría de los casos. Sin embargo, ha habido informes de recaídas tardías después del tratamiento de erradicación de HP, por lo tanto, se recomienda un seguimiento prolongado (Nakamura S *et al*, 2012).

En otro estudio informaron de los resultados del tratamiento a largo plazo en una estudio de 105 sujetos con linfoma MALT gástrico que se sometieron exclusivamente a anti-H pylori como terapia de primera línea. HP se erradicó con éxito después del tratamiento con antibióticos en los 85 casos. De todos los sujetos con linfoma que fueron evaluados por respuesta (n = 102), la regresión histológica del tumor se logró en el 76% y la remisión completa en el 65%. El tiempo medio para completar la remisión fue de 15,5 meses. Después de una mediana de 6,8 años de seguimiento de los sujetos en remisión completa, la recidiva de la enfermedad se confirmó en el 22% (Stathis A *et al*, 2009)

Es probable que los tumores con translocación t (11; 18) sean resistentes a la erradicación de HP. Estos pacientes deben ser considerados candidatos para tratamientos alternativos. En un ensayo multicéntrico prospectivo de erradicación de H. pylori, en 120 sujetos con tumor gástrico MALT HP positivo en estadio IE. La tasa de supervivencia a los 5 años fue del 90%. 96(80%) sujetos lograron remisión completa en el análisis

histológico. La tasa de remisión completa continua a 5 los años fue del 71% y solo 3(3%) pacientes tuvieron una recaída de la enfermedad macroscópica durante el seguimiento (mediana de seguimiento, 75 meses). En un análisis de subconjunto, los sujetos con translocación t (11; 18) (n=10) tenían peores resultados; solo el 7% (n = 3) logró una remisión completa continua. El fracaso del tratamiento de erradicación de HP no es infrecuente (20-30%); sin embargo, algunos tumores muestran una respuesta lenta al tratamiento y el tiempo medio hasta la remisión del tumor después de la erradicación de HP es de 15,5 meses, lo que permite vigilar controlar antes determinar la capacidad de respuesta al tratamiento (Wundisch *et al*, 2005). Es importante un seguimiento estrecho, incluida la endoscopia gastrointestinal superior periódica y múltiples biopsias para controlar la enfermedad después de la erradicación de HP, aunque es poco común, la transformación a linfomas más agresivos como la DLBCL pueden ocurrir, por lo que el tipo histológico debe revisarse cuidadosamente (Neubauer A *et al*, 1997).

Si el tratamiento de erradicación de HP falla, ya sea por falta de respuesta o por recaída después de la remisión, se debe intentar un tratamiento de segunda línea. Pacientes con recaída del linfoma MALT gástrico todavía tienen resultados de supervivencia favorables, con aproximadamente una tasa de supervivencia a los 5 años del 80% al 90%. En pacientes con linfoma MALT gástrico negativo para HP, es poco probable la regresión tumoral con la antibioterapia. Por lo tanto, se debe considerar un tratamiento oncológico más agresivo. Sin embargo, la erradicación de HP puede intentarse con un mayor nivel de precaución, incluso con HP negativo, porque una respuesta a dicha terapia podría ocurrir debido a una prueba falsa negativa o infección por otra especie de *Helicobacter* (Ruskoné-Fourmestraux A *et al*, 2011)

La radioterapia se usa comúnmente en asociación con otras modalidades de tratamiento, como cirugía o quimioterapia, aunque varios estudios han demostrado que la radioterapia exclusiva a dosis moderada es eficaz contra el linfoma MALT gástrico localizado (Ruskone-Fourmestraux A *et al*, 2015), Actualmente se recomienda generalmente como una opción de tratamiento para pacientes que no experimentan una respuesta o que experimentan una recaída después del tratamiento para HP. También es una terapia inicial apropiada para pacientes con linfoma MALT gástrico localizado con HP negativo y aquellos con translocación t (11; 18) porque es poco probable que

experimenten una respuesta a la terapia de erradicación de HP. En varios informes se ha demostrado un excelente control de la enfermedad después de la radioterapia (respuesta tasas cercanas al 100%), aunque hay pocos estudios de control aleatorizado que hayan comparado la radioterapia y el tratamiento con quimioterapia en pacientes con linfoma MALT gástricos localizados. Generalmente se recomienda la radioterapia de dosis moderada (24 a 30 Gy) de los campos afectados, incluyendo el estómago y los ganglios perigástricos (Wirth A *et al*, 2013).

Se ha informado el uso de quimioterapia e inmunoterapia en todos los estadios de linfoma MALT; sin embargo, no hay pruebas sólidas que indiquen el régimen de quimioterapia más eficaz, con o sin inmunoterapia. Pacientes con enfermedad localizada que no son candidatos o que no han experimentado una respuesta a la radioterapia deben considerarse candidatos para el tratamiento sistémico con quimioterapia. Se ha informado sobre la eficacia de múltiples regímenes de quimioterapia de agente único. En una publicación informaron sobre la eficacia de los agentes alquilantes orales (ciclofosfamida o clorambucilo oral diariamente), lo que resultó en tasas de respuesta completas del 75% (18 de 24 sujetos) después de una duración media del tratamiento de 12 meses (Hammel *et al*, 1995). Los resultados de otro estudio prospectivo de 25 sujetos con linfoma MALT, incluidos 19 sujetos con linfoma MALT gástrico que se sometieron a quimioterapia con cladribina. La terapia de infusión de cladribina resultó en una tasa de remisión completa del 100% en sujetos con linfoma MALT gástrico (Jager *et al*, 2002)

Hay factores, como el estado de translocación t (11; 18), que pueden afectar a la eficacia de la quimioterapia (Levy M *et al*, 2005). Se informa, así, de que la afectación de los ganglios linfáticos perigástricos es un factor de respuesta predictivo negativo al tratamiento con HP y a los agentes alquilantes.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que ha demostrado ser eficaz y bien tolerado contra diferentes linfomas, ya sea como agente único o en combinación con otra quimioterapia. De manera similar, se informa que el rituximab es eficaz en el tratamiento del linfoma MALT gástrico (Ikoma N *et al*, 2017).

En resumen, la terapia de erradicación de HP es el tratamiento inicial recomendado en pacientes con linfoma MALT gástrico localizado con infección por HP. El significado de t (11; 18) no está bien definido, pero se considera un riesgo de fracaso

del tratamiento. En pacientes que no experimentan una respuesta o que experimentan una recaída después de la erradicación de HP y en pacientes sin infección por HP, la radioterapia es generalmente la opción de tratamiento recomendada (Zelenetz AD *et al*, 2014). Se debe considerar el tratamiento sistémico para pacientes con linfoma MALT gástrico localizado que no experimentan una respuesta o no son candidatos para la radioterapia y para aquellos con linfoma MALT gástrico avanzado, aunque no se ha definido bien el régimen de tratamiento ideal. Debido a la naturaleza indolente del linfoma MALT, una estrecha vigilancia sin tratamiento es una opción en pacientes asintomáticos o de alto riesgo (Zucca E *et al*, 2013). Como se describió anteriormente, la cirugía ya no es un tratamiento estándar para el DLBCL gástrico. En general, debido a que no hay evidencia que indique que el DLBC gástrico no es diferente de otras DLBCL nodales o extraganglionares, el principio de tratamiento para las formas de DLBCL gástrica sigue la misma pauta que para el resto de estos linfomas. La mayoría de los pacientes se tratan con quimioterapia combinada con inmunoterapia, independientemente del estadio tumoral (Bertoni F *et al*, 2011). El régimen quimioterapéutico más comúnmente utilizado para la DLBCL gástrico es una combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (PICAR); o rituximab (R) -CHOP (Ikoma N *et al*, 2017).

8. Protocolo de seguimiento con USE

Hace varios años, el advenimiento de la biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por USE brindó nuevas posibilidades para el diagnóstico de tejidos transmuralles. Esta técnica permite el examen citológico del espécimen, en contraste con la biopsia endoscópica que se refiere a la evaluación histológica. Aunque la aspiración con aguja fina guiada por USE parece ser eficaz en neoplasias mediastínicas e intraabdominales, su función exacta en la estadificación de LGP no ha sido investigada formalmente y es muy debatible. Sigue existiendo la problemática de que solo se puede extraer una cantidad limitada de tejido con la aspiración con aguja fina guiada por USE, reduciendo así su capacidad de diagnóstico (Al-Haddad M *et al*, 2009). Esto podría superarse mediante el uso de agujas con un calibre mayor (por ejemplo, calibre 19), que permita la adquisición de tejido, la evaluación histológica y posterior clasificación de las neoplasias malignas del tejido linfoide. Además, Se ha demostrado que la

subclasificación de linfomas únicamente por aspiración con aguja fina guiada por USE es factible solo en el 66% de los casos, y que la precisión diagnóstica baja en los linfomas de bajo grado. Se ha cuestionado la distinción correcta entre hiperplasia benigna y linfomas de bajo grado basada únicamente en características morfológicas o inmunohistoquímicas. Además, es difícil durante la USE determinar el ganglio linfático más apropiado para realizar muestreos en linfomas de bajo grado, debido al hecho de que las propiedades ecogénicas en estos casos son de valor limitado y únicamente se puede utilizar el tamaño como guía. En contraste con estas restricciones, el diagnóstico citológico es más factible en linfomas de alto grado / DLBCL. Todavía no hay un estudio comparativo que examine la aspiración con aguja fina guiada por USE con la evaluación histológica estándar, con el fin de definir la superioridad o inferioridad de este enfoque. (Ribeiro A *et al*, 2010, Al-Haddad M *et al*, 2009).

El papel del USE en el seguimiento del linfoma gástrico después del tratamiento parece ser controvertido. Estudios iniciales demostraron que el USE es un método fiable para evaluar la respuesta a la quimioterapia (Varas M *et al*, 2006). Sin embargo, publicaciones más recientes indicaban que la infiltración hipoecogénica de las capas gástricas puede persistir durante más de 6 meses a pesar de la remisión completa de la enfermedad; por lo tanto, la persistencia de una anomalía en la estructura de la pared gástrica con una histología negativa no debe implicar evidencia de enfermedad que requiera tratamiento adicional por sé. Curiosamente, la apariencia endosonográfica de la estructura de la pared puede parecer normal a pesar de la presencia de linfoma resistente al tratamiento. Al menos dos estudios bien conducidos han confirmado estos hallazgos al mostrar que las biopsias endoscópicas estándar fueron superiores a la USE en el seguimiento de pacientes con LGP (Di Raimondo F *et al*, 2007). Debería ser también mencionado que las tasas de concordancia entre USE y los hallazgos histológicos durante el período de seguimiento varían sustancialmente en la literatura y, por lo tanto, surgen preocupaciones (Zucca E *et al*, 2013).

Debido a las tasas de precisión inferiores informadas para la USE en comparación con la histología, en algunas publicaciones la endoscopia gastrointestinal superior repetida con biopsias cada 6 meses durante los primeros 2 años y luego anualmente se considera suficiente para el seguimiento de pacientes con LGP (Kuipers EJ *et al*, 2015).

Otros estudios sugieren que una vez que el tratamiento erradicador de la infección por HP se acompañe de la regresión del linfoma, se aconseja mantener un esquema de seguimiento periódico que incluya endoscopia y USE a intervalos regulares (cada 3 meses durante el primer año, cada 4 meses el segundo, cada 6 meses hasta el quinto año y posteriormente un control anual (Elizalde J *et al*, 2002)

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

El linfoma gástrico es una enfermedad poco frecuente del aparato digestivo. Se desconoce con exactitud el pronóstico de nuestros pacientes, aunque se sospecha que es malo. A esto se añade que el tratamiento aplicado es heterogéneo. Desde este punto de vista nos planteamos este trabajo para valorar cual ha sido la evolución de estos pacientes y las características generales de la enfermedad y si el empleo del USE ayuda a las pruebas de imagen en el diagnóstico y la detección de recidivas.

Nuestra hipótesis es que la USE no supone ningún aporte a la TC en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con linfoma gástrico.

Objetivos

1. Determinar la incidencia del linfoma gástrico en el área del Hospital Donostia (Guipúzcoa).
2. Describir las características histopatológicas.
3. Describir el tipo de tratamiento recibido por los pacientes.
4. Estudiar las características endoscópicas y radiológicas.
5. Analizar el porcentaje de recidiva y supervivencia.
6. Estudiar la utilidad de la USE y la TC .

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

La presente investigación consiste en un estudio de tipo observacional, analítico y de corte transversal.

2. Población y muestra

La población estudiada en la presente investigación está representada por los pacientes con diagnóstico histológico de linfoma gástrico que fueron atendidos en el Hospital Donostia (Guipúzcoa) durante el periodo comprendido desde 1991 hasta el año 2018.

Se consideró a los pacientes con linfoma gástrico primario, como aquellos en quienes el linfoma estaba confinado o era claramente predominante dentro del estómago (Azab MB *et al*, 1989, Isaacson P *et al*, 1998, Lewin KJ *et al*, 1978).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de linfoma gástrico.
- Pacientes mayores de 14 años.
- Pacientes que fueron diagnosticados, recibieron tratamiento y cuya evolución hasta el momento del fallecimiento o hasta el momento de la recogida de datos de este estudio fue controlada en el Hospital Donostia. Guipúzcoa

3. Variables

Las variables estudiadas en este trabajo fueron obtenidas de las historias clínicas revisadas. Los datos recopilados fueron registrados en una plantilla de recogida de datos (Anexo I), los cuales posteriormente fueron codificados utilizando el software Excel 2016 para un mejor manejo de los mismos.

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- Variables sociodemográficas:

Edad.

Sexo.

- Variables clínicas:

Anatomía patológica.

Estadío.

Patrón endoscópico en el momento del diagnóstico

Patrón ecoendoscópico en el momento del diagnóstico

Patrón radiológico (TC) en el momento del diagnóstico

Localización del linfoma gástrico.

Presencia de HP

Modalidades de tratamiento.

Presencia de recidiva o progresión.

Patrón endoscópico de la recidiva

Patrón ecoendoscópico de la recidiva

Patrón radiológico (TC) de la recidiva

Supervivencia libre de enfermedad.

Supervivencia global.

Los especímenes histológicos fueron clasificados de acuerdo a la clasificación Real y la OMS (Taal BG *et al*, 1996, Andriani A *et al*, 2005).

Para el estadiaje se utilizó el sistema de clasificación de Ann Arbor, que divide en estadios I a IV. Estadío I: Tumor confinado al tubo gastrointestinal, único o múltiple, lesiones no contiguas. Estadío II: Compromiso ganglionar: II1 locales (paragástricos). II2 distantes (mesentéricos, retroperitoneales, etc.). Estadío III: Invasión de serosa con compromiso de tejidos y/o órganos adyacentes. Estadío IV: Diseminación extranodal y o nodal supradiafragmática.

Dado que es una patología infrecuente y el estudio cuenta con un número de pacientes reducido, se ha agrupado a los pacientes según el sistema de clasificación Ann Arbor en estadio I, II, III y IV.

Linfoma progresivo/refractario: Se consideró que presentaron progresión los pacientes en los que no se demostró en ningún momento remisión de la enfermedad en las biopsias tomadas mediante gastroscopia de revisión seriadas.

Linfoma recurrente/recidivante: Se consideró recidiva en aquellos pacientes que presentaron un tiempo libre de enfermedad tras el tratamiento y la enfermedad volvió a aparecer.

El estadiaje fue realizado por medio de la evaluación clínica, las técnicas radiológicas disponibles (ecografía o tomografía tóraco-abdominal), y la biopsia de médula ósea. En los pacientes en los que se realizó tratamiento quirúrgico también fue realizado el estadiaje según el análisis de la pieza quirúrgica.

La selección del tratamiento dependió de los criterios existentes en el departamento de Digestivo, Cirugía General y Digestiva y Hematología en el momento del diagnóstico. Los pacientes fueron tratados con diferentes modalidades de resección quirúrgica y recibieron diferentes tipos de quimioterapia y en algunos casos antibioticoterapia, radioterapia y otros tratamientos complementarios.

El tiempo de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad fue definida en meses. La remisión completa fue definida como la resolución de la enfermedad con un mínimo de 4 semanas confirmada por anatomía patológica. La respuesta al tratamiento fue confirmada mediante el examen endoscópico con múltiples biopsias.

4. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, para ello se utilizó el paquete informático estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 19, mediante el cual se llevó a cabo el análisis de los datos recopilados.

Las variables cuantitativas se describieron mediante la media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo. Las variables categorías se describieron con frecuencia y porcentajes.

Para estudiar la relación entre variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado y el Estadístico Exacto de Fisher en el caso de incumplimiento del supuesto de aplicación ($F_e \geq 5$). El nivel de significación utilizado en todo el estudio fue $\alpha=0.05$.

Se estimó el tiempo de supervivencia y el tiempo de supervivencia según la recidiva mediante la curva de Kaplan-Meier.

5. Aspectos éticos

Para la realización del estudio clínico se solicitó previamente la aprobación del Comité de Ética para la investigación clínica del Hospital Donostia (Guipúzcoa), donde se obtuvo la respuesta favorable para la realización de este estudio. Esto en cumplimiento con la Ley 14/2007 Investigación Biomédica.

El protocolo de estudio se ajusta a las pautas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975

Este trabajo cumple con la Ley 15/1999 Protección de Datos de Carácter Personal. No se utilizaron nombres o siglas que pudiesen delatar la identificación del participante. Para la manipulación de los datos se realizó una disociación de los mismos, asignándole a cada paciente un código de forma aleatoria, quedando de esta manera los datos codificados y posteriormente introducidos en una base de datos.

RESULTADOS

En total fueron incluidos 57 pacientes durante un periodo de 27 años lo que supone una incidencia anual de 2,1 (0,6 por 100.000 habitantes/año).

1. Edad y sexo

La edad en el momento del diagnóstico estuvo comprendida entre los 28 y 78 años, con una media de 55,33 años y DE \pm 14,42. En su mayoría eran hombres 33 (57,9%) pacientes.

2. Antecedentes oncológicos personales y familiares

En relación a los antecedentes familiares de neoplasias, 43 (75,4%) pacientes no tenían ningún antecedente de este tipo y 3 (5,3%) pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer gástrico (Tabla7).

Tabla 7. Neoplasias en familiares de primer grado

Neoplasias en familiares de primer grado	N
Sin antecedentes	43 (75,4%)
Cáncer colon	1 (1,8%)
Cáncer gástrico	3 (5,3%)
Cáncer mama, cáncer gástrico, cáncer de pulmón y cáncer de útero	2 (3,5%)
Cáncer páncreas	1 (1,8%)
Cáncer próstata	1 (1,8%)
Cáncer de pulmón, cáncer de útero y cáncer gástrico	1 (1,8%)
Cáncer de pulmón y neoplasia cervical	1 (1,8%)
Cáncer útero y hepatocarcinoma	1 (1,8%)

Leucemia. Cáncer boca	1 (1,8%)
Linfoma	1 (1,8%)
Neoplasia SNC y cáncer de colon	1 (1,8%)

La mayoría de los pacientes estudiados, 50 (87,7%), no tenían antecedentes personales de neoplasias previas, 2 (3,5%) pacientes tenían antecedentes de cáncer de vejiga y otros 2 (3,5%) pacientes presentaban antecedentes de adenocarcinoma gástrico. Además, 1 (1,8%) paciente presentó cáncer de próstata anteriormente, 1 (1,8%) cáncer mama y 1 (1,8%) un tumor neuroendocrino.

3. Diagnóstico

3.1. Tipo de tumor

En la mayoría de los casos, 35 (61,4%) pacientes, el tipo de linfoma encontrado fue el MALT, seguido de DLBCL con 17 (29,8%) casos y de linfoma T en 2 (3,5%) pacientes. 1 (1,8%) paciente presentó linfoma del manto, un paciente (1,8%) linfoma folicular y otro paciente (1,8%) paciente un linfoma plasmablastico.

3.2. Localización

En cuanto a la localización gástrica del linfoma, se encontró que en 28 (47,4%) pacientes el linfoma estaba ubicado en antro, seguido en frecuencia del cuerpo gástrico en 25 (42,1%) casos. En 4 (7%) pacientes se encontró una localización difusa de la lesión tumoral.

En el análisis sobre el tipo de linfoma y la localización gástrica del linfoma se observa mayor proporción de casos localizados en el antro en el tipo MALT (*Tabla 8*).

Tabla 8. Relación entre tipo de linfoma y localización gástrica.

	Antro Nº (%)	Cuerpo Nº (%)	Difuso Nº (%)
MALT	20 (35%)	13 (22,8%)	2 (3,5%)
DLBCL	7 (12%)	8 (14%)	2 (3,5%)
Linfoma del manto	0	1 (1,7%)	0
Linfoma folicular	1 (1,7%)	0	0
Linfoma plasmablastico	0	1 (1,7%)	0
Linfoma T	0	2 (3,5%)	0

3.3. Pruebas diagnósticas

Se realizó gastroscopia diagnóstica a todos los pacientes de la serie, el patrón encontrado en la gastroscopia al momento del diagnóstico fue en su mayoría ulcerativo 19 (33,3%), seguido del patrón hipertrófico en 16 (38,1%) pacientes. En 13 (22,8%) casos no se encontraron alteraciones en la gastroscopia, el patrón mixto fue hallado en 5 (8,8%) pacientes, mientras que el patrón exofítico se encontró en 4 (7%) pacientes. Si analizamos los pacientes que se diagnosticaron en una fase temprana de la enfermedad, los estadios I-II, que en total fueron 38 casos, vemos que en 14 (36%) pacientes el patrón fue ulcerativo, en 3 (7,9%) exofítico, en 8 (21%) hipertrófico, en 3 (7,9%) se objetivó patrón mixto y en 10 (26,3%) no se hallaron alteraciones en la gastroscopia

De los 53 pacientes en los que se realizó TC en el diagnóstico, por orden de frecuencia los patrones detectados fueron: engrosamiento en 34 (59,6%) pacientes, en 15 (26,3%) casos la TC no detectó ninguna alteración gástrica y 4 pacientes presentaron

patrón con efecto masa (7%). En el subgrupo de pacientes que presentaban estadios iniciales I-II, en 20 (52%) se objetivó engrosamiento, en un paciente efecto masa y en 14 (26,4%) no se apreció ninguna alteración en la TC

Respecto al patrón ecoendoscópico en el momento del diagnóstico. Se realizó USE a 33 (57,9%) de los pacientes. En 18 (31,6%) se evidenció un patrón de infiltrado difuso, en 6 (18%) se objetivó patrón superficial, en 2 (3,5%) casos se encontró un efecto de masa y en 5 (8,8%) no se evidenciaron alteraciones ecoendoscópicas. 4 de estos pacientes sin alteraciones ecoendoscópicas presentaron linfoma MALT estadio I y en el otro el diagnóstico histológico fue DLBCL estadio III (patrón gastroscópico ulcerativo y engrosamiento en la TC). Así mismo, en estos pacientes con ecoendoscopia normal se encontró que 2 pacientes presentaron patrón ulcerativo en la gastroscopia, un paciente patrón mixto y en otros 2 pacientes no se evidenciaron alteraciones en la gastroscopia. En estos 2 casos, en uno se encontró engrosamiento en la TC y en otro no hubo hallazgos morfológicos, siendo diagnosticado únicamente por el resultado positivo de las biopsias.

Si analizamos la relación de hallazgos en el diagnóstico de la gastroscopia-TC-ecoendoscopia, encontramos que cuando la TC visualizó un engrosamiento de la pared gástrica, los hallazgos más frecuentes en la gastroscopia fueron el patrón ulcerativo (12 pacientes) y patrón hipertrófico (10 pacientes), encontrándose en la mayoría de estos casos un patrón ecoendoscópico de infiltrado difuso (10 pacientes). Al analizar todos los actos diagnósticos en los que se realizó USE y TC se encuentra una relación estadísticamente significativa entre el hallazgo de patrón infiltrado difuso en la ecoendoscopia y el hallazgo de engrosamiento en la TC. Analizando los pacientes en los que la TC detectó una masa gástrica (4 pacientes), se objetivó que en 3 de ellos el hallazgo de la gastroscopia resultó un patrón mixto y en un caso un patrón hipertrófico. Sólo en 2 de estos pacientes con diagnóstico de masa gástrica en la TC se realizó ecoendoscopia, siendo el hallazgo de infiltrado difuso en un caso y en el otro paciente de efecto masa. De los 15 pacientes en los que la TC al diagnóstico no detectó ninguna alteración gástrica, en 6 de ellos la gastroscopia halló un patrón ulcerativo, en 5 pacientes la gastroscopia no detectó ninguna lesión sugestiva de linfoma, en 3 casos se observó un patrón hipertrófico y en un caso patrón exofítico. De estos 15 pacientes con TC al diagnóstico normal, sólo

en 8 casos se realizó también ecoendoscopia, objetivándose en la mayoría (3 pacientes), un infiltrado difuso, seguido de un patrón superficial (2 pacientes) y un patrón normal (2 pacientes) y sólo un caso presentaba efecto masa en la ecoendoscopia.

Si estudiamos los 5 actos de diagnóstico con USE, tanto en el diagnóstico inicial como en la recidiva que fue negativa, en los que el estudio se complementó con TC encontramos que solo en 2 pacientes la TC visualizó la lesión tumoral, hallando un patrón de engrosamiento en un caso y patrón efecto masa en otro, en los otros 3 casos la TC no detectó ninguna lesión gástrica.

4. Estadío Ann Arbor

En relación al estadío Ann Arbor, 30 (52,6%) pacientes se encontraban en estadio I, seguido en frecuencia por el estadio III en 10 (17,5%) pacientes, 9 (15,8%) pacientes se encontraban en estadio IV y 8 (14%) pacientes en estadio II.

5. Helicobacter pylori (HP)

En el momento del diagnóstico, 34 (59,6%) pacientes presentaron diagnóstico positivo para HP. De los HP positivos 14 (41%) fueron mujeres y 20 (59%) hombres.

El recuento para las variables apunta que los sujetos con tipo de linfoma MALT presentaron prueba positiva de HP en mayor proporción 27 (47,3%). (Tabla 9).

Tabla 9. Relación entre la presencia de HP y el tipo de tumor

	MALT	DLBCL	Otros linfomas
HP +	27 (77%)	6 (35%)	1 (20%)
HP -	8 (23%)	11 (65%)	4 (80%)

En cuanto a la relación de la presencia de HP y el estadio Ann Arbor en el diagnóstico, encontramos que de los 34 pacientes que presentaron infección por HP, 23 (67,6%) pacientes se encontraban en estadio I, 4 (11,7%) en estadio II, 5 (14,7%) en estadio III y 2 (5,8%) en estadio IV. De estos casos HP positivos en el momento del diagnóstico 2 (5,8%) presentaron progresión tumoral (DLBCL estadio III y IV) y 2 (5,8%) recidiva (MALT estadio I), en ninguno de estos 4 pacientes se evidenció recidiva del HP tras el tratamiento antibioticoterápico inicial.

Sólo una paciente que había sido HP negativa en el diagnóstico inicial presentó infección por HP en la recidiva.

6. Tratamiento

El tratamiento administrado a 28 (49%) pacientes fue quimioterapia R-CHOP, seguido de sólo antibioticoterapia en 11 (19,3%) de los casos, 7 (12,3%) pacientes recibieron R-CHOP + radioterapia (RT), 4 (7%) pacientes fueron tratados con RT, 2 (3,5%) pacientes con gastrectomía, 2 (3,5%) pacientes con gastrectomía + CHOP, 1 (1,8%) paciente con gastrectomía + RT y 1 (1,8%) paciente fue tratado con Bendamustina. En todos los pacientes positivos para HP se complementó el tratamiento con antibioticoterapia consistiendo este en la mayoría de las ocasiones en un inhibidor de la bomba de protones, Amoxicilina y Claritromicina, sustituyendo esta por metronidazol en caso de alergia.

De los 22 linfomas MALT en estadio I de nuestra serie que eran HP positivos, 11 (50%) fueron tratados solo mediante antibioterapia erradicadora. De estos sólo una paciente presentó recidiva, que fue tratada mediante quimioterapia con CHOP, presentando remisión completa del linfoma.

7. Recidiva y progresión de la enfermedad

7 (12,3%) pacientes presentaron recidiva, y 6 (10,5%) desarrollaron progresión del proceso tumoral.

En cuanto a las características generales de los pacientes con recidiva, la media de edad en el momento del diagnóstico del linfoma gástrico fue de 45 años. 4 (57%) fueron

mujeres y 3 (43%) hombres. 2 de ellos habían presentado como antecedente previo cáncer gástrico. El diagnóstico histológico fue MALT en 4 pacientes (57%), DLBCL en 2 (28,6%) casos y un (14,3%) paciente presentaba linfoma del manto. De los pacientes que presentaron recidiva 3 (42,8%) habían sido HP positivos en el momento del diagnóstico, uno con diagnóstico DLBCL y 2 con diagnóstico MALT. Solo un paciente (1,8%) resultó HP positivo en el diagnóstico de la recidiva. Este paciente había sido negativo para HP en el diagnóstico inicial de linfoma y fue tratado solo mediante terapia R-CHOP, presentaba antecedente familiar y personal de adenocarcinoma gástrico y su diagnóstico histológico inicial fue MALT estadio III. La recidiva se localizó en estómago y el tratamiento únicamente con antibioterapia resultó curativo. La recidiva del paciente con diagnóstico de linfoma del manto presentaba un estadio IV y había sido tratado inicialmente con R-CHOP-RT y la recidiva fue tratada con CHOP+R-DHAP+Autotrasplante con éxito.

Se realizó gastroscopia en todos los pacientes con recidiva. 3 (42,8%) pacientes presentaron patrón ulcerativo, en 1 (14,3%) paciente se observó patrón hipertrófico y en 1 (14,3%) caso exofítico. En 2 (28,6%) pacientes no se hallaron alteraciones macroscópicas en la gastroscopia. En uno de estos 2 casos se obtuvo resultado normal tanto en la USE como en la TC y la recidiva fue diagnosticada únicamente por las biopsias y en el otro caso en la USE se visualizó un patrón superficial y no se realizó TC.

De los 7 pacientes que presentaron recidiva, a 6 (85,7%) se les realizó TC, en 3 (50%) se evidenció engrosamiento de la pared gástrica, en 1 (16,7%) paciente se objetivó efecto masa y en otros 2 (33,3%) pacientes no se apreció ninguna alteración en la TC.

En cuanto a la ecoendoscopia en la recidiva, se realizó a 4 (57,1%) pacientes, en 1 (25%) paciente se encontró un efecto masa, en 1 (25%) infiltrado difuso, en 1 (25%) patrón superficial y en 1 (25%) no se evidenciaron alteraciones en la ecoendoscopia, en este último caso no se evidenciaron alteraciones morfológicas ni en la gastroscopia ni en la TC, siendo diagnosticado mediante biopsias sistemáticas realizadas en gastroscopia de control. El diagnóstico inicial de este paciente fue MALT estadio I con localización gástrica difusa, patrón ulcerativo en la gastroscopia diagnóstica y engrosamiento en la TC diagnóstico. No se le realizó ecoendoscopia en el diagnóstico inicial. Tan solo se había realizado ecoendoscopia en el diagnóstico inicial a un paciente de los que presentaron

recidiva, que presentó infiltrado difuso y en el diagnóstico de la recidiva se objetivó patrón superficial.

La localización de la recidiva se distribuyó de esta manera: ubicación gástrica en 6 (85,7%) pacientes y en 1 (1,8%) caso recidiva pulmonar.

En cuanto al sexo y la localización de la recidiva, se ha encontrado que las mujeres presentaron únicamente recidiva gástrica, en total 4 pacientes, mientras que en los 3 hombres que presentaron recidiva se evidenció enfermedad tanto pulmonar como gástrica.

Los pacientes que presentaron recidiva, en el diagnóstico inicial fueron tratados de la siguiente manera: 5 de ellos mediante R-CHOP (en 2 se añadió antibioterapia por HP +), uno con R-CHOP+RT y otro paciente sólo con antibioterapia erradicadora de HP. Durante la recidiva, 2 (28,6%) pacientes fueron tratados con gastrectomía, un (1,8%) paciente recibió CHOP, otro paciente (1,8%) fue tratado con CHOP + R-DHAP + autotrasplante, otro caso (1,8%) con Fludarabina + Trasplante de médula ósea, 1 (1,8%) paciente fue tratado con Rituximab-Bendamustina y 1 (1,8%) paciente recibió solo antibioticoterapia. El paciente tratado con Fludarabina + trasplante óseo (DLBCL estadio IV) y uno de los tratados con gastrectomía (MALT estadio II) fallecieron por causa del linfoma.

Respecto a los casos en los que hubo progresión de la enfermedad, 4 fueron hombres y 2 mujeres y el diagnóstico fue de DLBCL en 3 pacientes (50%), linfoma T en 2 casos (33,3%) y linfoma plasmablastico en otro caso (16,6%). En cuanto a los datos de HP en relación a los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad, 4 (67%) fueron negativos para HP en el momento del diagnóstico y 2 (33%) pacientes fueron positivos. Todos los pacientes que presentaron progresión habían sido tratados inicialmente con R-CHOP, añadiendo a 2 de ellos tratamiento antibiótico erradicador, ya que eran HP positivos. De éstos solo 4 sobrevivieron para realizar una segunda línea de tratamiento, administrándose DHAP-Gem-Ox en 1 paciente, CHOP en 1 caso y realizando gastrectomía en otros 2 pacientes. Todos los pacientes que presentaron progresión han fallecido.

En cuanto a la relación recidiva, progresión y estadio An Arbor, 2 pacientes (28,6%) con recidiva presentaron en el momento del diagnóstico estadio I, 2 pacientes (28,6%) estadio II, uno (14,3%) se encontraba en estadio III y otros 2 (28,6%) presentaron estadio IV. De los que presentaron progresión de la enfermedad, un paciente (17%) presentaba estadio III y 5 pacientes (83%) estadio IV.

Tabla 10. Características y tiempo de supervivencia de pacientes con recidiva.

Supervivencia (Meses)	Tiempo libre de enfermedad (Meses)	Viven	Tipo linfoma	Estadio Ann Arbor
173,27	34	Sí	DLBCL	II
159,37	7	Fallecido	MALT	II
105,57	76	Fallecido	DLBCL	IV
62,77	33	Sí	MALT	III
171,23	153	Sí	MALT	I
94,03	63	Sí	Linfoma del manto	IV
84,60	71	Sí	MALT	I

De los pacientes que presentaron recidiva sólo 2 (28,6%) pacientes han fallecido, ambos por causa del linfoma. La supervivencia de estos 2 pacientes fue de 159 meses y 105 meses. Ninguno de los pacientes de la serie general que no han presentado recidiva ha fallecido por causa del linfoma. Sin embargo todos los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad sin llegar a una remisión han fallecido, 5 (83%) de ellos por

el mismo linfoma, uno de estos casos por complicación respiratoria postgastrectomía y otro paciente por causa ajena al linfoma gástrico. 3 (50%) presentaron diagnóstico DLBCL, 2 (33%) pacientes linfoma T y 1(17%) linfoma plasmablástico.

8. Supervivencia

La mayoría de los pacientes 43 (75.4%) vive en la actualidad. El tiempo de medio de seguimiento ha sido de 88 meses. 14 pacientes han fallecido.

En relación a la causa de muerte, solo 7 (12.3%) pacientes fallecieron debido al linfoma (12.3%), mientras que otros 7 (12.3%) murieron por otras causas. En cuanto al sexo y la causa del fallecimiento. De los 9 pacientes varones fallecidos, ninguno de ellos desarrolló recidiva, 4 presentaron progresión del linfoma y solo 3 fallecieron por causa del linfoma, todos ellos del grupo progresión. En cuanto al seguimiento de las mujeres, 5 fallecieron, La causa de la muerte en 4 de ellas fue el linfoma, 2 de ellas presentaron recidiva y otras 2 progresión. El diagnóstico inicial en estas 4 pacientes fue 2 tipo DLBCL, 1 linfoma plasmablástico y 1 linfoma MALT. De los 14 pacientes de la serie que fallecieron, 7 presentaron HP al diagnóstico.

A lo largo del seguimiento han fallecido 6 (10,5%) pacientes con diagnóstico de linfoma MALT, sólo uno de estos fallecimientos estaba relacionado con el linfoma diagnosticado, Una mujer presentó recidiva a los 6 años, en origen presentó un MALT estadio II, negativo para HP, fue tratada previamente con R-CHOP y posteriormente, en la recidiva, mediante gastrectomía, falleció por progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento quirúrgico. Cabe mencionar que otro de los fallecimientos de los pacientes con linfoma MALT se debió a un adenocarcinoma gástrico.

En cuanto a los pacientes fallecidos con diagnóstico de DLBCL, en total fueron 5 (8,7%), pero en este caso 3 pacientes fallecieron a consecuencia del linfoma gástrico, uno de ellos por recidiva y los otros 2 presentaron progresión, los 3 pacientes habían sido tratados con R-CHOP en el diagnóstico inicial.

Si analizamos la supervivencia en los dos tipos de tumor más frecuentes de la serie vemos que en los linfomas tipo MALT el porcentaje de supervivencia a los 162 meses es del 39,2% en los DLBCL del 65,7% a los 104 meses (Figura 2).

El tiempo medio de supervivencia global es de 194,5 meses. La supervivencia al año fue 96,5%, a los tres años 92,8%, a los cinco años 88,7% y a los diez años 64,4% (Figura 3). En el grupo que no presentó recidiva el tiempo medio de supervivencia es de 216,7 meses, en el grupo con recidiva o progresión la supervivencia al año fue del 84,6%, a los tres años del 69,2%, a los cinco años del 61,5% y a los 10 años del 39,6%. En cuanto a la supervivencia según en estadio agrupado en bajo y alto riesgo, en el grupo Ann Arbor I-II a los 162 meses el porcentaje de supervivencia es del 45,4%, y en el grupo III-IV del 56,3% a los 104 meses (Figura 4). En la figura 5 se muestra la supervivencia según la presencia o no de recidiva.

Gráfico 1. Supervivencia global.

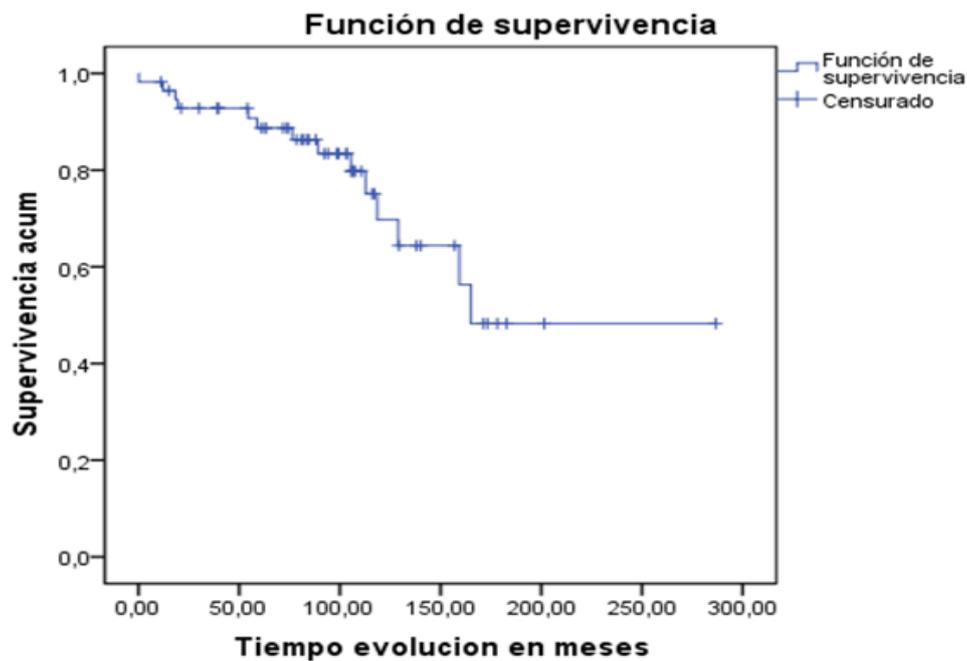


Gráfico 2. Supervivencia por grupos según tipo de tumor.

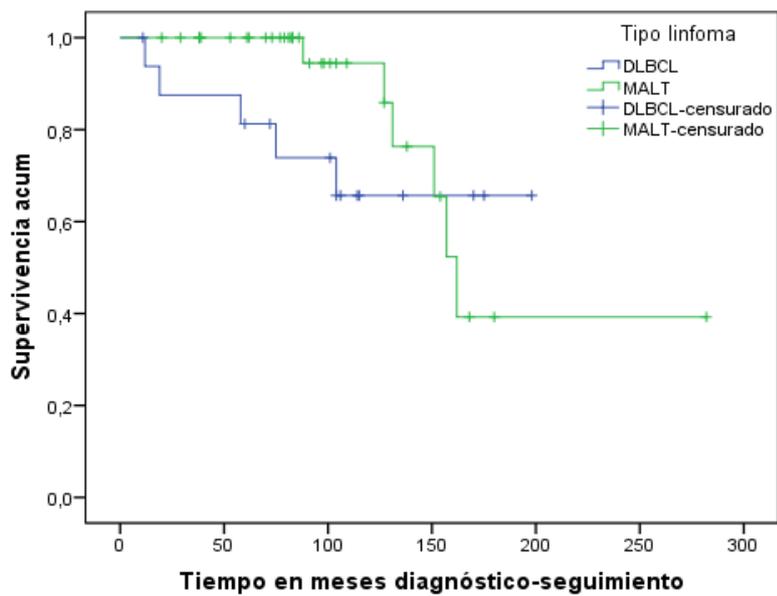


Gráfico 3. Supervivencia según el estadio de Ann Arbor

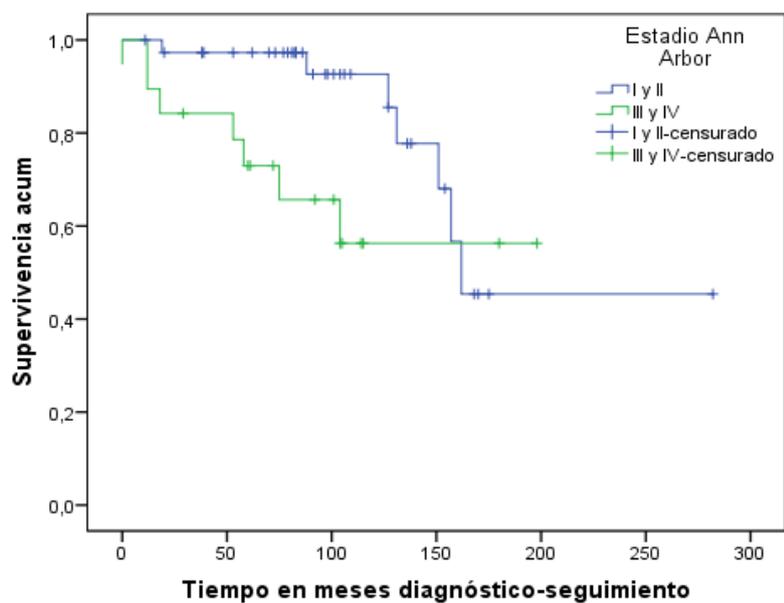
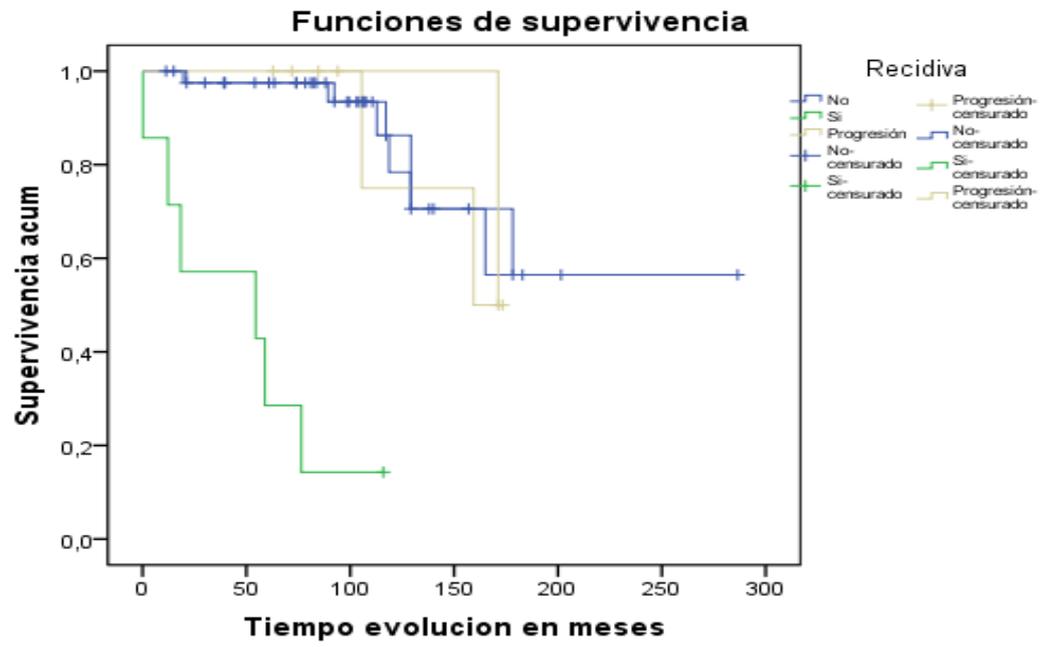


Gráfico 4. Supervivencia por grupos según la presencia o no de recidiva



DISCUSIÓN

Edad y sexo

La incidencia de linfoma gástrico encontrada en esta serie fue de 57 pacientes, Según nuestro estudio, la media de edad al diagnóstico de linfomas gástricos primarios (LGP) fue de 55 años. Estos datos coinciden con los datos recogidos en la Universidad Médica de Dalian (China) en un estudio retrospectivo de enero de 1999 a diciembre de 2010 en el que se objetivó que el linfoma MALT tiene la mayor incidencia entre la edad de 50 y 60 años y se ha observado que la incidencia aumenta significativamente en pacientes mayores de 40 años (Ge Z *et al*, 2016). Grupos de estudio como (Gisbert J *et al*, 2006) describen que este tipo de tumores es entre 2 y 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres, con una incidencia de 62% de casos en hombres con una edad media 61 años en el momento del diagnóstico del LGP. Hemos encontrado resultados similares en nuestra serie, con una mayoría (58%) de pacientes varones afectados por el linfoma gástrico.

Antecedentes oncológicos

Se han documentado varios casos de adenocarcinoma gástrico sincrónico o metacrónico en pacientes con linfomas MALT gástricos. De hecho, un estudio de registro de tumores mostró un riesgo aumentado (seis veces mayor) de adenocarcinoma gástrico en pacientes con linfomas MALT gástricos en comparación con la población general (Capelle LG *et al*, 2008). En nuestra serie sólo un paciente (2%) tenía antecedente personal de adenocarcinoma gástrico, este paciente fue tratado mediante gastrectomía y el adenocarcinoma fue un hallazgo en la pieza quirúrgica, el tipo de tumor linfomatoso diagnosticado era un linfoma plasmablastico, pero otro paciente (2%) que había presentado un MALT en estadio I y que presentó remisión completa tras tratamiento erradicador de HP desarrolló posteriormente un adenocarcinoma gástrico por el que finalmente falleció.

Tipo de tumor

En relación a las características histológicas, es ampliamente conocido y avalado por la mayoría de la literatura, que los subtipos histológicos más frecuentes de LGP son el MALT y el DLBCL (Bautista-Quach MA *et al*, 2018, Koya Y *et al*, 2019), lo que concuerda con los resultados del presente estudio, ya que la mayoría de nuestros pacientes

estudiados presentaron linfoma MALT, con 35 casos (61.4%), seguido de DLBCL con 17 casos (29.8%).

Localización

La localización más frecuente de los linfomas gastrointestinales es el estómago, como demuestran en su estudio (Kock P *et al*, 2001), que analizaron 371 de los pacientes con diagnóstico de linfoma gastrointestinal de los cuales un total de 74,8% presentaron localización gástrica. En nuestro estudio se evidenció que en la mayoría de los casos la ubicación de la lesión era antral 27 (47.4%), en concordancia con lo publicado en varios estudios (Ferrucci *et al*, 2007, Jiménez *et al*, 2014), quienes indican que en un 41% de los pacientes, estas lesiones se encuentran ubicadas preferentemente en el antro, y que hasta en un 33% de los casos puede ser multifocal. En el estudio de Barreda *et al.*, también remarcan que si bien la mayoría de los linfomas gástricos tipo MALT pueden presentarse en cualquier lugar del estómago, estos generalmente se localizan en el antro o en el cuerpo distal, y refleja una mayor concentración en esta localización en individuos colonizados por organismos de *H. pylori* (Barreda *et al*, 2004). El estudio de Andriani *et al.* corrobora que los linfomas de bajo grado se localizan con mayor frecuencia en el antro (Andriani A *et al*, 2006).

Estadío

Los estadios más frecuentes según algunos estudios son el I E con un 35% al 72% y II E con una frecuencia del 28% al 64% (Galindo F *et al*, 2009). En otro estudio realizado por Zullo *et al.*, los datos obtenidos confirmaron esta mayor frecuencia de pacientes diagnosticados en estadio I (54%) (Zullo *et al*, 2010). Sin embargo nuestra serie difiere en cierta medida de estos datos publicados, ya que si bien es el estadio I es el que representa el 52,6% de nuestros casos, los siguientes en frecuencia son el estadio III con una frecuencia del 17,5% y el IV con el 15,8% y tan solo el 14% de los pacientes de nuestra serie presentaban un estadio II.

Helicobacter pylori

La mayor parte de las publicaciones realizadas hasta la fecha muestran que existe una relación causal entre la infección crónica con HP y el desarrollo de linfoma (Kim *et al*, 2011). A diferencia de la lenta aceptación del papel de HP en el desarrollo de

adenocarcinoma gástrico, la evidencia que vincula a HP con linfomas MALT de células B gástricas ha sido tan fuerte y la regresión de los tumores después de la erradicación de HP tan impresionante, que las pruebas y el tratamiento de HP se convirtieron rápidamente en el estándar para el tratamiento del linfoma MALT gástrico. De hecho, los datos de observados se consideraron tan abrumadores que nunca se realizó ningún ensayo clínico aleatorizado para evaluar el papel de la erradicación de HP en esta enfermedad; colocar a los pacientes en el grupo de placebo de un estudio de este tipo ahora se consideraría poco ético (Barreda *et al*, 2004). En el linfoma MALT de bajo grado, la erradicación de HP podría contribuir a casi el 80% de la remisión completa.

Hace dos décadas, varios estudios previos demostraron que los pacientes con linfoma MALT gástrico confinados en la mucosa inicialmente evaluados por USE tuvieron una tasa de remisión completa más alta después de erradicación de HP que cuando se apreciaba afectación de la submucosa o más allá. Sin embargo, todos estos estudios estuvieron limitados por el reducido número de casos (Yeh HZ *et al*, 2003).

En un gran estudio de cohorte prospectivo que investigó la relación de la infección por HP con el linfoma gástrico utilizando muestras de un banco de suero de California, la razón de probabilidades para el riesgo de linfoma MALT gástrico de bajo grado por infección por HP aumentó 2,8 veces en comparación con sujetos negativos para HP (Parsonnet J *et al*, 1994). Este estudio se publicó poco después de las importantes observaciones de Hussell *et al.*, que demostraron que la proliferación de células B dentro de los linfomas MALT gástricos era impulsada por linfocitos T estimulados por HP (Hussell T *et al*, 1996). Posteriormente, esta teoría se aplicó en otros estudios, siendo tratados los pacientes con linfoma MALT en estadio temprano con antibióticos, y se observó una rápida regresión del tumor en cuestión de semanas o meses.

En dos estudios multicéntricos prospectivos realizados en China por Chen *et al.* se analizó la respuesta al tratamiento antibiótico erradicador de HP en el comportamiento de 34 tumores MALT y 24 DLBCL que eran HP positivos, los cuales trataron sólo con antibioterapia. La tasa de respuesta completa tumoral de los pacientes con linfoma MALT fue del 80%, en comparación con el 64% en aquellos con DLBCL (Li-Tzong Chen *et al*, 2005). En el estudio de KUO *et al.* analizaron en 50 pacientes el resultado del tratamiento con terapia erradicadora de HP en pacientes con diagnóstico de DLBCL y MALT en

estadio I y II, evidenciando en 29 pacientes una regresión tumoral, 56,3% de los MALT en un periodo de 2,1 meses y en un 68,8% de los DLBCL remitiendo en estos casos en una media de 5 meses. 21 pacientes que no presentaron respuesta a este tratamiento fueron incluidos en regímenes de tratamiento como quimioterapia (Kuo sh *et al*, 2013). Así mismo, en otros trabajos se han notificado casos de regresión de la DLBCL gástrica después de la terapia antibiótica erradicadora de HP (Tanaka S *et al*, 2013)

Aunque la monoclonalidad puede persistir dentro de los linfocitos infiltrantes residuales durante mucho más tiempo, un ciclo corto y único de antibioticoterapia combinada contra HP suele ser suficiente para "curar" la enfermedad en etapa temprana; la mayoría de estos pacientes han estado en remisión sostenida durante más de una década. Para los linfomas MALT de bajo grado histológico y confinados a la pared gástrica o los ganglios linfáticos perigástricos (enfermedad en estadio I o estadio IIe1), un metaanálisis realizado de más de 30 estudios ha documentado una tasa de remisión del 78%. Los resultados son significativamente mejores para la enfermedad en estadio I que en estadio II (78% frente a 56%). Según este mismo informe, la tasa general de recurrencia del linfoma fue solo del 2% por año (Zullo A *et al*, 2010). Hasta la fecha se desconoce qué cofactores (bacterianos, genéticos del huésped o ambientales) son importantes para predisponer a ciertas personas infectadas por HP al linfoma gástrico (Kim SS *et al*, 2011)

En otro estudio que incluyó a 1.408 pacientes con linfoma MALT en etapas iniciales, se logró la remisión de HP con una mediana de tiempo de 5 meses en el 77.5%. Se identificaron diferentes factores predictivos para la remisión del linfoma, incluida la etapa, la profundidad de la infiltración en la pared gástrica, la presencia de translocación API2-MALT1 y la localización en el estómago. De hecho, la remisión de neoplasias fue mayor en etapa I que en la etapa II (78.4% vs. 55.6%), en tumores confinados a la submucosa en comparación con una invasión más profunda (82.2% vs. 54.5%), en los casos en los que no presentaban translocación API2-MALT1 (78% vs. 22.2%) y en las lesiones localizadas en la parte distal en lugar de en el estómago proximal (91.8% vs. 75.7%) (Suzuki H *et al*, 2009).

En los casos de LGP negativo para HP es poco probable que respondan al tratamiento de erradicación de HP y existen opciones terapéuticas adicionales con

eficacia favorable que incluyen radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia (Sena Teixeira Mendes L *et al*, 2014), por lo tanto, las estrategias de tratamiento actuales tienen en cuenta tanto la presencia de HP como el estadio de la enfermedad (Ruskoné-Fourmestraux A *et al*, 2011) En un estudio multicéntrico sobre linfoma MALT de la Asociación Española de Gastroenterología en el que participaron 198 pacientes comprobaron que la infección por HP estaba presente en el 82% de los casos en estadio IE, pero solo en el 29 - 65% de etapas avanzadas (Puig I *et al*, 2019).

En este trabajo 6 pacientes con diagnóstico inicial de DLBCL eran HP positivo, todos ellos fueron tratados además de con terapia erradicadora de HP, con R-CHOP, y uno de ellos además con RT complementaria. De estos pacientes, 3 presentaron progresión y uno recidiva del linfoma. La mayoría de los linfomas positivos en HP en nuestro estudio fueron linfomas MALT (79%), encontrándose una relación estadísticamente significativa entre la presencia de HP y el tipo de linfoma hallado ($p=,009$), siendo más frecuente su asociación con el linfoma MALT. 11 pacientes con diagnóstico de linfoma MALT fueron tratados solo mediante antibioterapia erradicadora, todos ellos presentaban un estadio I. De estos sólo una paciente presentó recidiva, que fue tratada mediante quimioterapia con CHOP, presentando remisión completa del linfoma.

La evidencia actual sugiere que la respuesta inflamatoria a HP, que es muy variable, puede contribuir al desarrollo de este tipo de tumores, por lo que es mandatorio tratar con antibioterapia erradicadora sola o como complemento de otros tratamientos a todos los pacientes con LGP que presentan HP.

Pruebas diagnósticas

Gastroscoopia

En un estudio prospectivo realizado por Fischbach *et al*. de 266 pacientes con linfoma gástrico, se describieron los hallazgos endoscópicos como polipoide, ulcerativo y difusamente infiltrante en 69%, 35%, y 15%, respectivamente, con patrones mixtos en cualquier paciente, mientras que en el 2% de los casos la endoscopia fue normal. Las biopsias son, por tanto, obligatorias para establecer el diagnóstico de linfoma gástrico. La mayoría de estos pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica según el protocolo recomendado. Por lo tanto, fue posible una comparación de las muestras de biopsia

endoscópica preoperatoria con el diagnóstico definitivo basado en el análisis histológico de las muestras de gastrectomía. Las discrepancias fueron evidentes en el 27% de los casos. Estas discrepancias fueron atribuibles principalmente a focos altamente malignos o falta de componentes de bajo grado en las muestras de biopsia de la mucosa gástrica (Fischbach W *et al*, 2008). En contra de estos antecedentes y considerando el hecho de que la cirugía ya no es un procedimiento terapéutico estándar en el linfoma gástrico, se ha determinado que las técnicas detalladas de biopsia endoscópica deben ser obligatorias (Gong EJ *et al*, 2019, Harris NL *et al*, 1999, Fischbach W *et al*, 2008).

En un estudio que analizó los patrones endoscópicos más frecuentes, se evidenció una predominancia llamativa del patrón ulcerativo (60%). Esto se corrobora con los datos obtenidos en el estudio multicéntrico realizado en España, en el que el hallazgo más frecuente en la endoscopia fue la ulceración. Así mismo en nuestro estudio el patrón ulcerativo fue el más frecuentemente encontrado en la gastroscopia en el momento del diagnóstico (33%). En 13 (25%) casos de nuestra serie no se encontraron alteraciones en la gastroscopia, en el caso del estudio de A. Andriani esto ocurrió en un porcentaje del 10%, lo que difiere de nuestro estudio, en el que encontramos esta característica en el 23% de las gastroscopias (A. Andriani *et al*, 2006).

Prueba de imagen; tomografía computerizada (TC)

Por otra parte, se sabe que la tomografía computerizada abdominal es un procedimiento común en la evaluación de pacientes con linfoma gástrico. Sin embargo, los linfomas gástricos MALT a veces tendrán un aspecto normal en la TC, con un espesor de pared <5 mm. Se ha observado sensibilidad en la detección de afectación de ganglios linfáticos perigástricos mediante TC¹⁶⁵. La TC tridimensional ha aumentado la sensibilidad (80%) y especificidad (90%) de la técnica para describir lesiones de la pared gástrica (Boot H *et al*, 2010).

En la TC el engrosamiento de la pared gástrica es mucho menos frecuente en el linfoma de bajo grado que en el linfoma de alto grado, y la linfadenopatía abdominal es menos común en el linfoma de bajo grado que en el linfoma MALT en estadios avanzados, en el que está presente en la mayoría de casos una lesión formando masa o engrosamiento de los pliegues (Park MS *et al*, 2010) También se ha postulado que la ausencia de anomalías en la TC predice en gran medida el linfoma MALT de bajo grado

(Choi D *et al*, 2002) y se debe considerar que un engrosamiento mayor indica una posible transformación a un grado superior (Buy JN *et al*, 1982) . En nuestra serie el hallazgo más frecuente en la exploración con TC fue el engrosamiento de la pared gástrica (29%)

La sensibilidad en la detección de lesiones gástricas también ha mejorado con el uso de agentes de contraste orales, por la constricción, dilatación (del intestino delgado principalmente) o cavitación luminal. Sin embargo, la TC no puede distinguir la afectación de las diferentes capas gástricas, aportando posiblemente solo información vaga. Por el contrario, la USE puede proporcionar una descripción precisa de las anomalías presentes en una capa específica de la pared gástrica. Por tanto, su uso ha sido fundamental en el establecimiento de la estadificación locorregional, proporcionando información para la valoración de la respuesta a la erradicación de HP, que, en algunas series de linfoma MALT en estadio temprano, ha alcanzado el 100% (Stathis A *et al*, 2009).

Se ha demostrado que la USE es superior a la TC en este contexto debido a una mayor sensibilidad tanto para detectar la afectación de los ganglios linfáticos como a las sutiles diferencias en cuanto a las capas gástricas y el espesor de la pared (Vetro C *et al*, 2014).

La TC de todo el cuerpo permite la evaluación de afectación ganglionar por encima y por debajo del diafragma y extensión del tumor fuera del estómago. El EUS es superior a la TC en la detección de casos falsos negativos y puede ser utilizado para la estimación precisa de la profundidad y la invasión y la participación de los ganglios linfáticos regionales. (Coburn N *et al*, 2018).

En cuanto a la valoración de la utilidad de realizar a los pacientes TC y USE para el diagnóstico de la lesión tumoral linfomatosa gástrica es difícil sacar conclusiones ciertas, ya que en nuestro estudio ambas pruebas se realizaron en un escaso número de casos. En el momento del diagnóstico no se evidenciaron lesiones en 15 de los pacientes a los que se les realizó TC, sólo en 8 de estos pacientes se realizó también USE, arrojando estos datos, en 3 se objetivó infiltrado difuso, en otro caso patrón superficial, en otro efecto masa y en otros 2 no se evidenciaron alteraciones gástricas tampoco con la USE.

Sólo en un paciente con recidiva se realizó para el diagnóstico de la misma las dos pruebas, y ninguna consiguió detectar la lesión, cabe decir que en la gastroscopia tampoco se detectó ninguna alteración y el diagnóstico se realizó únicamente por la positividad de las biopsias realizadas de rutina en la gastroscopia.

Ultrasonografía endoscópica (USE)

El USE de estómago se ha convertido en una de las mejores herramientas para la estadificación locorregional en LGP. Cabe destacar que el patrón de USE puede correlacionarse con el subtipo histológico de LGP. De hecho, Suekane *et al.*, demostraron que las lesiones de diseminación superficial o infiltración difusa en la USE se asociaron con el linfoma MALT, mientras que las lesiones formadoras de masa se asociaron con el DLBCL gástrico. Sin embargo, dada la pequeña cohorte de pacientes incluidos este estudio, la evidencia encontrada por estos autores no puede aplicarse directamente en la práctica clínica (Suekane H *et al*, 1993).

El linfoma gástrico se presenta en diversas formas endoscópicas características tales como tumores formadores de masa, lesiones con infiltración difusa y cambios superficiales de la mucosa. La mayoría de los linfomas gástricos se presentan como lesiones submucosas parecidas a un tumor con algunos cambios mucosos. En relación a lo anterior, en un estudio realizado en Japón sobre los patrones en la USE, se encontró que el 31.6% de los casos estudiados, se caracterizaba por un patrón de infiltrado difuso, el 14% presentaban un patrón superficial, el 8.8% evidenciaba un patrón negativo y en el 3.5% de los casos se encontró un efecto de masa. Este estudio concluye que el linfoma gástrico puede ser difícil de distinguir de otros subtipos de linfomas u otras enfermedades gástricas basados sólo en estos hallazgos (Iwamuro M *et al*, 2016). En otro estudio afirman que cuando se compara el USE con el patrón endoscópico, es posible observar una relación entre estas dos técnicas endoscópicas. La presencia de úlceras en la mucosa se relaciona con el hallazgo de un patrón mixto en el USE (Püspök A *et al*, 2002).

Si analizamos la relación de hallazgos en el diagnóstico de la gastroscopia-TC-USE en nuestro estudio, encontramos que cuando la TC visualizó un engrosamiento de la pared gástrica, los hallazgos más frecuentes en la gastroscopia fueron el patrón ulcerativo (12 pacientes) y patrón hipertrófico (10 pacientes), encontrándose en la mayoría de estos casos un patrón ecoendoscópico de infiltrado difuso (10 pacientes). Al analizar todos los

actos diagnósticos en los que se realizó USE y TC se encuentra una relación estadísticamente significativa entre el hallazgo de patrón infiltrado difuso en la USE y el hallazgo de engrosamiento en la TC.

Las primeras investigaciones pioneras han establecido que el USE puede ser utilizado para medir la totalidad de la afectación de la pared gástrica y para detectar la afectación de los ganglios linfáticos perigástricos, con una precisión de alrededor del 95%, mayor que la sensibilidad de la TC, de 85%. Por lo tanto, el USE ha sido el procedimiento de elección para evaluar el tamaño y la profundidad de lesiones de la pared gástrica y ganglios perigástricos, mientras que la afectación de los sitios distantes aún puede definirse mejor mediante la TC (Ahmad A *et al*, 2003).

La literatura de principios de la década de 1990 había determinado la precisión de la USE para la estadificación T y N del LGP a un nivel de aproximadamente el 90% y el 80%, respectivamente (Palazzo L *et al*, 1993). Sin embargo, en 2002, un estudio multicéntrico que incorporó datos de 34 centros (incluidos 70 pacientes) mostró que la precisión general de la USE para determinar el estadio (según la clasificación de Ann Arbor modificada) fue del 53%. No obstante, hay que señalar que la mayoría de los examinadores de la mayoría de los centros probablemente no tenían experiencia en la estadificación del LGP, como indica el hecho de que sólo cinco de los 34 centros reclutaron a más de 2 pacientes en el estudio (Fischbach *et al*, 2002). Aunque este estudio puede subestimar falsamente el papel de la USE en la estadificación locorregional del LGP, destaca el problema bien conocido de la experiencia del operador durante la estadificación de la USE. Según las guías recientes, la mejora en el entrenamiento de la USE junto con los avances recientes en la tecnología de la USE, es decir, la ecografía electrónica en lugar de la mecánica, la ecografía Doppler, la elastografía y, últimamente, el uso de medio de contraste intravenoso para la USE, posiblemente podría aumentar la eficacia de esta modalidad, incluso en manos de examinadores menos experimentados.

Otro tema intrigante que afecta a la calidad de la estadificación del USE es la reproducibilidad de sus resultados; en un estudio realizado para valorar la concordancia entre observadores en las exploraciones USE, los autores concluyeron que estaba en un nivel aceptable para la estadificación T (κ : 0.38) comprobaron si esta concordancia es buena y sustancial para la estadificación N (κ : 0.63), mientras que los valores más

bajos de concordancia se detectaron para T1sm (submucosa) y lesiones en estadio T2 (κ : 0,33-0,35) (Fusaroli et al, 2002) Sin embargo, hay que destacar que estos resultados provienen de un centro con especialistas en la materia y no siempre reflejan la práctica clínica diaria. En general, dos factores principales parecen influir fuertemente en la reproducibilidad de los resultados del USE: la formación y la experiencia. Aparte de lo anterior, debe subrayarse que la toma de biopsias endoscópicas periódicas de buena calidad es de suma importancia. En la era de la caracterización molecular de los linfomas que se asocia con aspectos predictivos y pronósticos, es muy importante asegurar la disponibilidad de un material adecuado de diagnóstico (Armitage J *et al*, 2017).

En cuanto a la evaluación de la afectación de los ganglios linfáticos, la USE parece ser una buena herramienta para detectar los ganglios linfáticos regionales, así como los que se encuentran fuera del área regional. Su caracterización como afectado o no afectado por linfoma se decide inicialmente de acuerdo con los criterios clásicos que indican malignidad como estructura hipoecoica, bordes bien delimitados, contorno redondeado y tamaño > 1 cm. Estos criterios se establecieron en la década de 1990 para el carcinoma de esófago, pero su uso se ha extrapolado ampliamente para cualquier tipo de malignidad (Vetro C *et al*, 2014). Aunque estos criterios eran extremadamente útiles en el momento en que se establecieron, se han introducido mejoras modernas no invasivas que incluyen la mejora con el contraste y la elastografía en un intento de mejorar la precisión del USE para la estadificación N. En un estudio en Alemania, el USE con contraste mostró una mejora en el diagnóstico de los ganglios linfáticos benignos en comparación con la USE estándar, pero no aumentó la precisión en la detección de los ganglios linfáticos malignos (Hocke *et al*, 2008). Además, la elastografía es una técnica que ofrece información sobre las propiedades mecánicas del tejido examinado midiendo deformaciones mecánicamente inducidas (es decir, tensión) de estructuras en imágenes para cuantificar la elasticidad del tejido. Esto puede ser visto como un enfoque prometedor, ya que podría permitir un método no invasivo en la estadificación N, basado en el hecho de que los ganglios linfáticos malignos son generalmente “más duros” que sus homólogos no malignos (Giovannini M *et al*, 2006). Esta técnica ha sido validada para carcinomas metastásicos, así como para carcinomas primarios per se, aumentando la precisión del USE en la detección de ganglios linfáticos malignos al 85%. Sin embargo, los datos sobre su uso en el LGP aún son limitados. Aunque el advenimiento de la tecnología actualizada en los

instrumentos de USE es muy apreciado, los datos limitados disponibles de la literatura impiden su amplia aplicación en la práctica clínica diaria (Hirche TO *et al*, 2008). En nuestro estudio todas las ecoendoscopias de seguimiento y diagnóstico se realizaron sin elastografía.

En un estudio clínico retrospectivo realizado en Bosnia en el período de los años 2002 a 2009, en el que se incluyeron 40 pacientes con diagnóstico de linfoma gástrico confirmado por diagnóstico histopatológico, se determinó el estadio de la enfermedad con base en la USE, endoscopia proximal, TC y ecografía de abdomen, y se clasificó según la clasificación de Ann Arbor. En este mismo estudio 39 pacientes tenían varios tipos de linfoma no Hodgkin y un paciente tenía linfoma de Hodgkin. Con base en las características morfológicas del tumor gástrico visualizado con USE en 16 pacientes se sospechó un cáncer gástrico. En el 40% de los pacientes, el hallazgo de USE no fue confirmado por hallazgo histopatológico en nuestros pacientes que porcentaje de use fue normal. En comparación con la TC y la ecografía de abdomen, la USE mostró una mayor capacidad de diagnosticar la existencia de infiltración en la pared gástrica que resultó estadísticamente significativa (Vanis *et al*, 2013). Por lo que sugieren que, en pacientes con LGP, la USE tiene un papel más importante en la determinación del estadio de la enfermedad que en el diagnóstico. Por lo tanto, la USE debe incluirse en el algoritmo del protocolo de diagnóstico del paciente cuando se sospeche de una enfermedad gástrica maligna para realizar un estadiaje correcto de los LGP.

Durante décadas anteriores, algunos estudios evaluaron el efecto del USE en el manejo de seguimiento de linfomas gástricos. Los primeros informes fueron publicados en 1997 por Pavlovic *et al.*, encontrando que la persistencia de anomalías en el USE se correlacionaba con la recaída de la enfermedad. De manera similar, otro estudio encontró que el USE es fiable para documentar la regresión tumoral y la aparición de recaídas, con concordancia entre los hallazgos del USE y las biopsias endoscópicas de alrededor del 80% (Lugering N *et al*, 2001).

En un estudio reciente realizado entre enero de 2012 y octubre de 2019, se incluyeron 191 pacientes con linfoma gástrico confirmado histológicamente. Estos autores analizaron los datos clínico-patológicos de los pacientes, la estadificación de la USE, la extensión del tumor y el régimen terapéutico para identificar los predictores de

remisión completa y supervivencia libre de progresión. Con una mediana de seguimiento de 547 días, 136 pacientes lograron la remisión completa. El análisis de regresión multivariante identificó los predictores de remisión completa del USE, que fueron el índice Ki67, la superficie de la lesión, el estadio mediante USE, la extensión del tumor y el régimen predijeron la supervivencia libre de progresión, pero la extensión del tumor fue el único predictor independiente (OR = 6). Afirman que un sistema de estadificación basado en USE es adecuado para la predicción de remisión completa y supervivencia libre de progresión en pacientes con linfoma gástrico, con una evaluación altamente informativa en el grado de invasión de la pared gástrica (Tingyu H et al, 2020)

En el estudio de Pavlovic *et al.* 26 pacientes con linfoma gástrico MALT fueron explorados por USE tras el tratamiento del linfoma. En 17 (65%) pacientes se corroboró la equivalencia de los resultados de la USE y la histología tras el tratamiento, por lo que concluyen que la USE es un procedimiento sensible para la estadificación inicial y la evaluación de la respuesta al tratamiento y el seguimiento a largo plazo en pacientes con linfoma gástrico. La importancia de la USE radica también en la habilidad para detectar una recaída temprana. (Pavlovic AR *et al.*, 2005). En otros estudios también se sugiere una alta precisión en la estadificación inicial y declaran que posiblemente, es útil en la predicción de la respuesta al tratamiento y el seguimiento posterior al tratamiento en linfomas MALT (Puig I *et al.*, 2019)

Sin embargo, en cuanto al control ecoendoscópico para evaluar la remisión del linfoma tras el tratamiento, al menos dos estudios bien realizados han demostrado que las biopsias endoscópicas estándar fueron superiores a las de la USE en el seguimiento de pacientes con LGP. (Di Raimondo F *et al.*, 2007). También se debe mencionar que las tasas de concordancia entre la USE y los hallazgos histológicos durante el período de seguimiento varían sustancialmente en la literatura y, por lo tanto, se plantean inquietudes. Debido a estas tasas de diagnóstico algo inferiores halladas en relación a la USE en comparación con la histología, la endoscopia GI superior con biopsias cada 6 meses durante los primeros 2 años y luego cada año se considera suficiente para el seguimiento de los pacientes con LGP (Kuipers E *et al.*, 2015, Choi J. Y *et al.*, 2011).

Cabe señalar que las regresiones completas diagnosticadas por USE podrían ser el resultado de una sobreestadificación ecográfica debido a una inflamación reactiva

resultante en una infiltración de la pared más allá de los límites del tejido linfoide debido al agrandamiento reactivo de los ganglios linfáticos. También debe subrayarse que la estadificación de LGP podría ser de mayor valor en el subtipo DLBCL. En algunos estudios (Paydas *et al*, 2015), consideran que la estadificación de la USE junto con los biomarcadores moleculares puede ser la base para determinar la probabilidad de respuesta al tratamiento único de erradicación de HP, antes de proceder a la terapia sistémica que suele ser necesaria en pacientes con DLBCL.

Uno de los principales problemas en el uso de USE en la evaluación de la respuesta a la terapia es que la USE documentará la regresión de anomalías endosonográficas con considerable retraso en comparación con los hallazgos histológicos. Además, la tasa de concordancia entre estas técnicas ha sido limitada. En casos raros, la USE puede documentar la normalización del patrón de la pared gástrica, aun con la detección persistente histológica de focos de enfermedad. Sin embargo, este escenario es poco probable, y su efecto clínico aún no ha sido documentado. Con más frecuencia, el mapeo endoscópico de los resultados de la pared gástrica será negativo, y la USE mostrará lesiones residuales en la pared gástrica, planteando las mismas cuestiones para el diagnóstico de la enfermedad (Zucca E *et al*, 2013).

En presencia de positividad en el control de la remisión del LGP con USE, las lesiones podrían deberse a:

1. Persistencia real de la enfermedad no detectable por biopsia debido a la profundidad de la infiltración de la pared gástrica.
2. La presencia de tejido fibrótico posterior al tratamiento.
3. La presencia de lesiones distintas del linfoma.

Un estudio Italiano realizó un análisis retrospectivo de una serie de 23 pacientes consecutivos. Estos autores descubrieron que, al final de tratamiento, los patrones de USE coincidieron con los hallazgos histológicos en aproximadamente un tercio de los pacientes, con el patrón USE regresando a la normalidad después de un retraso significativo (6 meses) en comparación con los hallazgos de la biopsia. Además, en todos los pacientes se mantiene la positividad del USE y los resultados negativos de la biopsia endoscópica con remisión clínica después de una mediana de seguimiento de 36,5 meses.

Por lo tanto, en su análisis preliminar, encontraron que la persistencia de las anomalías en el USE no podían ser traducidas en persistencia del linfoma y consecuentemente no tendría ninguna relevancia clínica. (Di Raimondo *et al*, 2007)

En otro trabajo llevado a cabo en Austria se realizaron un total de 158 USE en 33 pacientes. No confirmó la importancia del USE en el protocolo de seguimiento. Se informó que la precisión de la USE para evaluar la remisión de la enfermedad fue inferior al examen histológico, con una tasa de concordancia entre los hallazgos histológicos y la USE del 64%. Además, las imágenes de la pared gástrica con la USE volvieron a la normalidad después de un período mucho más prolongado en comparación con los encontrados por gastroscopia con biopsia, 41,7 vs. 21,9 meses. Al evaluar estos resultados contradictorios, hay que destacar que se analizó solo a pacientes afectados por linfoma gástrico MALT. (Püspök *et al*, 2002)

Es probable que, en el linfoma MALT, que es una enfermedad indolente con una probabilidad intrínsecamente menor de recurrencia, la persistencia de hallazgos anormales de USE podría sugerir la persistencia de una enfermedad real o al menos enfermedad residual (Zucca E *et al*, 2010).

Actualmente, la USE se considera el método de elección para la estadificación locorregional de LGP, incluida la detección de los ganglios linfáticos perigástricos afectados. La USE es una modalidad diagnóstica importante para el linfoma gástrico, proporciona datos de la afectación de la superficie y la profundidad de la invasión de una lesión gástrica (Schizas D *et al*, 2017)

Debido a los datos que indican de una menor precisión de la USE en comparación con la histología, la endoscopia digestiva alta repetida con biopsias cada 6 meses durante los primeros 2 años y luego anualmente se considera suficiente para el seguimiento de los pacientes con LGP (Kuipers E *et al*, 2015). La USE no ha demostrado ser una herramienta fiable para el seguimiento de los linfomas de alto grado, incluso después de una observación prolongada. En la actualidad, el efecto clínico de la detección precoz de un cuadro clínico de recaída en una enfermedad de bajo grado, como el linfoma MALT, no está del todo claro.

En nuestro estudio, en la valoración de la utilidad de la USE en relación con la TC hay que destacar que según nuestros datos, sólo en la mitad de los casos en los que la USE no detectó lesión en la exploración, la TC logró diagnosticar el linfoma. En realidad es una muestra muy pequeña de tan solo 6 pacientes, que no permite sacar conclusiones definitivas ya que agrupando los actos diagnósticos en los que se realizaron ambas pruebas en el diagnóstico inicial y en el diagnóstico de recidiva en los que se realizó USE y esta fue negativa y en los que el estudio se complementó con TC encontramos que sólo en 3 pacientes la TC visualizó la lesión tumoral, hallando un patrón de engrosamiento en 2 casos y patrón masa en otro.

Tratamiento

La mayor conciencia de la biología de los LGP y las nuevas modalidades de tratamiento también han inducido un cambio en el diagnóstico y modalidades de estadificación de la enfermedad. Varios estudios han informado que el USE es una técnica de imagen útil y precisa en el estudio y descripción de los LGP. Es importante recordar que los linfomas MALT son lesiones de bajo grado y los linfomas gástricos de DLBCL son de alto grado, por lo tanto el tratamiento es diferente para estas dos patologías. Las directrices actuales favorecen la administración de regímenes de erradicación de HP como tratamiento de primera línea en pacientes positivos para HP independientemente del estadio del tumor (Zucca E *et al*, 2010). En el estudio de Ferreri *et al.*, la estadificación locorregional se asocia con la predicción de la respuesta al tratamiento y, por lo tanto infieren que el USE puede proporcionar información pronóstica valiosa en este contexto. Con respecto al linfoma MALT, también afirman que la estadificación basada en USE confiere valor pronóstico ya que la enfermedad localizada parece responder bien al tratamiento de erradicación de HP, mientras que la enfermedad avanzada muestra una mayor resistencia al tratamiento. Sin embargo, hay algunos informes de regresión completa de la enfermedad después de la erradicación de HP en linfomas en estadios aún más avanzados (Ferreri A. J *et al*, 2012).

Respecto al papel de la cirugía en el tratamiento de los LGP, un estudio de revisión de la literatura publicado en 1997 analizó los resultados de 3157 pacientes, El tratamiento recomendado para la enfermedad en estadio I fue la cirugía sola en el 30 % de los estudios,

cirugía y radioterapia en el 32 %, cirugía y quimioterapia en el 15 %, y cirugía, quimioterapia y RT en el 8%. Solo el 20% de los estudios recomendaron tratamiento sin cirugía en pacientes con enfermedad en estadio II a IV, aproximadamente el 50% de los estudios recomendaron cirugía, quimioterapia, radioterapia, mientras que menos del 10 % de los estudios recomendaron quimioterapia y radioterapia sin cirugía (Brands F *et al*, 1997).

En el estudio multicéntrico de Puig *et al*. sobre linfomas MALT encontraron que las principales razones para la administración temprana de quimioterapia fueron la ausencia de infección por HP y la persistencia de linfoma residual después de la erradicación HP, aunque las razones para la elección de una terapia u otra a menudo no estaban claras (Puig *et al*, 2019).

Desde hace más de cuatro décadas ya Avilés *et al*, presentaron pruebas convincentes de que el linfoma gástrico temprano podría tratarse adecuadamente sin cirugía. Este estudio aleatorizó prospectivamente a 52 pacientes con linfoma gástrico en estadio I o II a quimioterapia o cirugía más quimioterapia. La supervivencia libre de recaídas y la supervivencia global fueron equivalentes en ambos grupos. La supervivencia global a cinco años fue de alrededor del 75% en ambos grupos.

En un trabajo llevado a cabo en Italia, se revisaron retrospectivamente 83 pacientes con linfoma gástrico de alto grado en estadio I o II. 21 pacientes recibieron quimioterapia sola o quimioterapia más radiación. Los 62 pacientes restantes recibieron cirugía con o sin terapia adyuvante. No hubo diferencia en la supervivencia entre los pacientes que recibieron quimioterapia como tratamiento primario versus los pacientes que recibieron quimioterapia después de la cirugía. La terapia no quirúrgica dio como resultado una supervivencia a los 5 años del 82 %, una supervivencia a los 10 años del 64 % y una tasa de preservación del estómago del 100 % (Ferrerri AJ *et al*, 1999).

En un estudio realizado en Perú, en la enfermedad localizada en el estadio clínico tipo I y IIA, el único esquema utilizado fue el de CHOP, sin embargo para el estadio IIB y con mayor frecuencia para los estadios III y IV, además del esquema de CHOP, se manejaron los pacientes con las combinaciones de CHOP + ESHAP. Reflejaron una buena respuesta en este grupo de pacientes seleccionados con estadios clínicos I y IIA, bajo el esquema de tratamiento quimioterápico con CHOP. Estos mismos autores indican

que el manejo quirúrgico está reservado casi exclusivamente para los estadios clínicos I y II, siendo una excepción a la regla el manejo quirúrgico para los estadios clínicos III y IV con un paciente para cada estadio en el caso del estudio de (Barreda *et al*, 2004)

En nuestra serie se realizó gastrectomía como tratamiento inicial solamente en 5 pacientes, combinada en algunos de ellos con quimioterapia o RT y todas ellas fueron realizadas en pacientes con diagnóstico MALT o DLBCL en estadio I Ann Arbor. Ninguno de estos pacientes presentó recidiva. La gastrectomía sí se realizó con más frecuencia como tratamiento de rescate, realizándose en 2 casos de recidiva y 2 casos de progresión de nuestra serie, aunque sólo en un caso se consiguió la supervivencia del paciente .

Hay que tener en cuenta que las tasas de complicación de la gastrectomía y linfadenectomía pueden ser altas. La mediana de estancia hospitalaria analizada en el trabajo de yoon *et al*. fue de 10 días y la la tasa combinada de complicaciones tempranas y tardías fue del 26%. Ocurrieron complicaciones en el 50% de los pacientes sometidos a cirugía proximal o gastrectomía total. Por lo tanto, mientras que la cirugía claramente puede resultar en excelente supervivencia para pacientes con enfermedad confinada al espécimen operatorio, se asocia a una alta morbilidad tanto a corto como a largo plazo. Además, otras series quirúrgicas han informado de que la supervivencia a 5 años para la cirugía sola era mucho más baja, en el rango de 50 a 70% (Yoon SS *et al*, 2004).

En esta serie el tratamiento administrado más frecuentemente fue R-CHOP (49%), seguido de sólo antibioticoterapia en 19.3% de los casos, El 12,3% recibieron R-CHOP + RT, El 7% recibió solo RT, en el 5.3% se realizó sólo gastrectomía, y en otro 3,5% gastrectomía + CHOP, en otro caso se combinó gastrectomía + RT y y otro paciente fue tratado con Bendamustina. En nuestro estudio 11 pacientes con diagnóstico de linfoma MALT fueron tratados únicamente con tratamiento antibiótico erradicador de HP. Todos ellos presentaban estadio I (ningún tumor DLBCL fue tratado únicamente con antibioterapia). Sólo en una paciente se desarrolló recidiva, que fue tratada con CHOP, con excelente resultado.

De los 7 pacientes que presentaron recidiva, 2 pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad, uno fue tratado de la recidiva con Fludarabina + Trasplante médula ósea y otro con gastrectomía. Solo 4 de los 6 pacientes que presentaron progresión

inicialmente fueron tratados de nuevo (los otros 2 pacientes presentaron progresión muy rápida y no se pudieron aplicar tratamientos de rescate), uno mediante DHAP-Gem-Ox, otro con CHOP y en 2 se realizó gastrectomía. Todos ellos fallecieron a causa de la enfermedad. Por lo que podemos concluir que los pacientes que presentan progresión tienen un pronóstico infausto, sin evidencia de que haya alguna terapia eficaz para el rescate de estos pacientes.

Pronostico y supervivencia

La evaluación pronóstica y la decisión de tratamiento dependen de varios factores, como el estado de infección por HP, la extensión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento de primera línea, que son fundamentales para determinar el curso clínico. En un estudio realizado en Italia se objetivó que en los pacientes que padecen linfoma MALT la tasa de supervivencia específica de la enfermedad fue mayor a 90% a los 5 años y alrededor del 80% al 90% después de 10 años. Este escenario fue diferente para los linfomas gástricos de alto grado, para los cuales la tasa de supervivencia específica de la enfermedad a 5 años fue de alrededor del 65% (Vetro C *et al*, 2013)

En el estudio español multicéntrico sobre el linfoma MALT de Puig *et al*. se detalla que después de un seguimiento medio de 8.4 años, 169 de 198 pacientes (85%) estaban libres de enfermedad. El linfoma MALT gástrico de bajo grado estuvo presente al final del seguimiento en 8 pacientes EI, 2 (8%) EII, 6 (75%) EIII, 11 (46%) EIV. Con un seguimiento medio en estos pacientes no curados de 6,1 años. La supervivencia general a cinco años fue del 86%: 89% en la IE, 96% en EII, 65% en EIII y 42% en EIV. Supervivencia media de todos los pacientes fue 12.3 años (Puig I *et al*, 2019). Estos datos son similares a nuestro estudio donde se observa como la supervivencia a los cinco años fue del 88,7% y a los diez años del 64,4%,

En un informe de casos de 26 linfomas foliculares gastrointestinales primarios, Shia y asociados no demostraron muertes relacionadas con el linfoma folicular, lo que sugiere un curso clínico indolente. (Shia J *et al*, 2002). En otro estudio afirman que el LCM, en comparación con el linfoma LF y MALT primario del tracto GI, el MCL o MLP primario del tracto GI confiere un peor pronóstico, con una mediana de supervivencia general de ocho a 20 meses (Nguyen V *et al*, 2012). Esto difiere de nuestro estudio, ya que tanto el LF como el LCM presentaron una buena evolución, con curación y

supervivencia actual de los dos pacientes afectados, no ocurre lo mismo con los dos pacientes afectados por linfoma T y el paciente con diagnóstico de linfoma plasmablastico. Los tres pacientes presentaron progresión y fallecieron por causa de la enfermedad.

En relación a la recidiva y supervivencia, se encontró una mediana de supervivencia de 92.3 meses (DE ± 54.56). La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio no presentó recidiva (77.2%). Solo el 12.3% presentó recidiva y el 10.5% tuvo progresión de la lesión tumoral. Solo en un paciente (1.8%) se detectó HP durante la recidiva, mientras que el resto de los pacientes no tuvo este resultado. En los casos de recidiva, el 10.5% de los pacientes estudiados presentó una recidiva de localización gástrica, el 1.8% presentó recidiva gástrica y pulmonar. Tras el seguimiento, se pudo determinar que la mayoría de los pacientes vive en la actualidad (75.4%).

Si analizamos la causa de muerte debida a linfoma, vemos que sólo 7 (12%) pacientes fallecieron debido a este diagnóstico. Se encontraron 3 casos para una causa de fallecimiento con tipo de linfoma DLBCL y 2 casos para el tipo de linfoma T. No se ha evidenciado relación entre la causa del fallecimiento y el tipo de linfoma encontrado. Se observó como las mujeres presentaron un mayor porcentaje de fallecimiento que los hombres. Los tipos de patrones de infiltrado difuso se encontraron en mayor cantidad en el engrosamiento de la TC al diagnóstico, y se encontró que existe relación entre el patrón ecoendoscópico y la TC al diagnóstico.

El trabajo actual tiene varias limitaciones, ya que no hay un gran número de pacientes estudiados debido a que es una patología poco frecuente. Según los datos de nuestro estudio podemos concluir que el LGP es una enfermedad muy poco frecuente, con gran heterogeneidad en datos como el tratamiento. Los LGP presentan una supervivencia excelente. En cuanto a las pruebas diagnósticas, la USE parece tener muy poca utilidad en el seguimiento de los pacientes, siendo imprescindible realizar gastroscopia con biopsias para detectar de forma fiable la aparición de recidivas.

CONCLUSIONES

1. La incidencia del linfoma gástrico primario es muy baja, 0,7 casos por 100.000 personas al año 0,6% casos por 100.0000 habitantes.
2. La edad media fue de 55 años, el 60% eran hombres y el linfoma gástrico más frecuente fue el MALT (61%) seguido por el DLBCL (30%).
3. La mayoría de los pacientes se encontraba en estadio I según la clasificación Ann Arbor (53%).
4. La localización más frecuente fue el antro (47%). Se observó mayor proporción de casos localizados en el antro en los linfomas tipo MALT.
5. El 60% de los pacientes presentaban infección por *Helicobacter pylori* en el momento del diagnóstico. El tipo MALT presento más frecuentemente la infección de HP frente al resto de pacientes, 77% frente 32%.
6. La TC y USE no se realizaron de forma generalizada en todos los pacientes, 60% y 58% respectivamente. En 28% de los pacientes en los que se realizo la TC no se detectó patología, mientras que esto ocurrió en el 15% con la USE.
7. Existe correlación entre el hallazgo de patrón infiltrado difuso en la USE y el hallazgo de engrosamiento en la TC.
8. El tratamiento más frecuente recibido fue antibióticos contra el *Helicobacter pylori* (60%) seguido por quimioterapia R-CHOP (49%). Durante la recidiva, el 5.3% de los pacientes fueron tratados con gastrectomía. No se demostró una relación entre el tipo de recidiva y el tratamiento recibido.
9. La recidiva fue baja (12% de los pacientes). Las biopsias gástricas aleatorias fue la prueba diagnóstica más eficaz. Tanto la TC como la USE no consiguieron detectar todas las recidivas, 71% y 75%, respectivamente.
10. El pronóstico de los linfomas gástricos primarios es bueno con una supervivencia al año, cinco y diez años del, 97% 89% y 64%, respectivamente.

Referencias bibliográficas

1. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2003 May 1;98:975. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07424.x>
2. Al-Haddad M, Savabi MS, Sherman S, McHenry L, Leblanc J, Cramer H, Emerson R, O'Neil J, Khashab M, Dewitt J. Role of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with flow cytometry to diagnose lymphoma: a single center experience. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Dec;24(12):1826-33.
3. Andriani A, Zullo A, Raimondo FDI, Patti C, Tedeschi L, Recine U, et al. Clinical and endoscopic presentation of primary gastric lymphoma : a multicentre study. 2006;(December 2005):721–6.
4. Armitage J, Gascoyne R, Lunning M, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017 doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.
5. Asano N, Iijima K, Terai S, Jin X, Ara N, Chiba T, et al. Eradication Therapy Is Effective for Helicobacter pylori -Negative Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. 2012;223–7.
6. Astl J, Šterzl I. Activation of Helicobacter pylori causes either autoimmune thyroid diseases or carcinogenesis in the digestive tract. *Physiol Res*. 2015;64(Suppl 2): S291-301.
7. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. *Med Oncol* 2005; 22(1):57–62.
8. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg* 2004; 240(1):44–50.
9. Azab MB, Henry-Amar M, Rougier P, Bognel C, Theodore C, Carde P, Lasser P, Cosset JM, Caillou B, Droz JP, et al. Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. A multivariate analysis, report of 106 cases, and review of the literature. *Cancer*. 1989 Sep 15;64(6):1208-17.
10. Barreda B Fernando, Gómez P Regina, Quispe L Dolly, Sánchez L Juvenal, Combe G Juan, Casanova M Luis et al . Linfoma Gástrico Primario. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2004 Jul; 24(3): 81-83.

11. Bartlett DL, Karpeh MS Jr, Filippa DA, et al. Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg* 1996; 223(1):53–62
12. Bautista-Quach MA, Ake CD, Chen M, Wang J. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep;3(3):209-25. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.024. PMID: 22943012; PMCID: PMC3418529.
13. Bertoni F, Coiffier B, Salles G, et al. MALT lymphomas: pathogenesis can drive treatment. *Oncology (Williston Park)* 2011;25(12):1134–42, 1147.
14. Bertoni F, Coiffier B, Salles G, et al. MALT lymphomas: pathogenesis can drive treatment. *Oncology (Williston Park)* 2011;25(12):1134–42, 1147.
15. Boot H. Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:3-12.
16. Borggreve AS, Goense L, Brenkman HJF, Mook S, Meijer GJ, Wessels FJ, Verheij M, Jansen EPM, van Hillegersberg R, van Rossum PSN, Ruurda JP. Imaging strategies in the management of gastric cancer: current role and future potential of MRI. *Br J Radiol*. 2019 May;92(1097):20181044.
17. Brands F, Mönig SP, Raab M. Treatment and prognosis of gastric lymphoma. *Eur J Surg*. 1997 Nov;163(11):803-13. PMID: 9414040.
18. Burke JS, Jerome S. Burke, MD Lymphoproliferative Disorders of the Gastrointestinal Tract A Review and Pragmatic Guide to Diagnosis *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:1283–1297; doi: 10.5858/arpa.2011-0145-RA. :1283–97.
19. Buy JN, Moss A. Computed tomography of gastric lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 1982;138:859 – 865.).
20. Capelle LG, de Vries AC, Looman CW, et al. Gastric MALT lymphoma: Epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2008; 44:2470-76.
21. Castro M, Slavutsky I. Estudio y manejo actual de los linfomas MALT gástricos (LMALT-G). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007; VOL 37: N° 1.
22. Chen LT, Lin JT, Tai JJ, et al. Long-term results of anti-Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1345-53.

23. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27):3059-68.
24. Choi D, Lim HK, Lee SJ, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: helical CT findings and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1117–1122.
25. Choi J. Y., Lee G. H., Ahn J. Y., et al. The role of abdominal CT scan as follow-up after complete remission with successful *Helicobacter pylori* eradication in patients with *H. pylori*-positive stage I(E1) gastric MALT lymphoma. *Helicobacter*. 2011;16(1):36–41. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00807.x.].
26. Choi SY, Kim SJ, Kim WS, et al. Aggressive B cell lymphomas of the gastrointestinal tract: clinicopathologic and genetic analysis. *Virchows Arch* 2011;459:495-502.
27. Coburn N, Cosby R, Klein L, Knight G, Malthaner R, Mamazza J, Mercer CD, Ringash J. Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2018; 63:104-115.
28. d'Amore F, Brincker H, Gronbaek K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12(8):1673–84.
29. Damaj G, Verkarre V, Delmer A, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. *Ann Oncol* 2003;14:623-9.
30. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg*. 1961;49:80-9.
31. Di Raimondo F, Caruso L, Bonanno G, Naso P, Chiarenza A, Fiumara P, Bari A, Palumbo GA, Russo A, Giustolisi R. Is endoscopic ultrasound clinically useful for follow-up of gastric lymphoma? *Ann Oncol*. 2007; 18(2):351-6.
32. Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, Wlodarska I, Schrager JA, Raffeld M, et al. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: A spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood*. 2011;117(18):4726–35.
33. Dong HY, Scadden DT, de Leval L, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1633.

34. Dong R, Ji J, Liu H, Wang J, He X. Primary spinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(4):9329.
35. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. Esmo consensus conferences: Guidelines on malignant lymphoma. Part 2: Marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24(4):857–77.
36. Elizalde J, Piñol V, Bessa X, Saló J, Soriano A, Feu F, Castells A. Papel de la ultrasonografía endoscópica en las estrategias diagnóstico-terapéuticas en oncología digestiva. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25(1):60-69.
37. Ferreri A. J., Govi S., Raderer M., et al. Helicobacter pylori eradication as exclusive treatment for limited-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicenter phase 2 trial. *Blood*. 2012;120(18):3858–3860. doi: 10.1182/blood-2012-06-438424
38. Ferreri AJ, Cordio S, Paro S, et al. Manejo terapéutico de los linfomas gástricos primarios de alto grado en estadio I-II. *oncología* _ 1999;56:274–282.
39. Ferreri AJ, Montalbán C. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63:65-71.
40. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol*. 2007 Feb;136(4):521-38. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06444.x. Epub 2006 Dec 8. PMID: 17156403.
41. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: What has changed over the past 10 years? *Br J Haematol*. 2007;136(4):521–38.
42. Fischbach W, Dragosics B, Elisabeth M, Goebeler K, Verreet P, Ohmann C, et al. Primary Gastric B-Cell Lymphoma : Results of a Prospective Multicenter Study. 2000;1191–202.
43. Fischbach W. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a challenge for endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008; 68(4), 632–634.
44. Fuccio L, Laterza L, Zagari RM, et al. Treatment of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 2008; 337:a1454.
45. Fusaroli P, Buscarini E, Peyre S, Federici T, Parente F, De Angelis C, et al. Interobserver agreement in staging gastric malt lymphoma by EUS. *Gastrointest Endosc*. 2002.
46. Fusaroli P, Caletti G. Endoscopic ultrasonography: Current clinical role. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(3):293–301.

47. Galindo F, Castro Rios M. Linfoma gástrico [Internet]. En: Galindo F. Cirugía Digestiva. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Cirugía Digestiva; 2009 p. 1-11.
48. Ge Z, Liu Z, Hu X. Anatomic distribution, clinical features, and survival data of 87 cases primary gastrointestinal lymphoma. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):1–7.
49. Ghimire P, Wu G, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. 2011;17(6):697–707.
50. Giovannini M, Hookey L, Bories E, Pesenti C, Monges G, Delpero J. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy*. 2006;38(4):344–348. doi: 10.1055/s-2006-925158.
51. Gisbert J, Aguado B, Luna M, Nistal S, Asenjo L, Reina T. et al . Linfoma MALT gástrico: características clínicas y prevalencia de la infección por *H. pylori* en una serie de 37 casos. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2006 Sep; 98(9): 655-665.
52. Gisbert J. Linfoma gástrico MALT. *Rev esp enferm dig*. 2013; 105(5): 303-303.
53. Gong EJ, Choi KD. Diagnosis and Treatment of Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Korean J Gastroenterol*. 2019 Dec 25;74(6):304-313. Korean.
54. Gutiérrez-García G, López-Guillermo A. Linfoma MALT. Tratamiento. *GH continuada*. 2007; VOL. 6 N.º 6.
55. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2524–9.
56. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999 Dec;17(12):3835-49.
57. Harry B. Burke. Outcome Prediction and the Future of the TNM Staging System. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004; 96(19):1420-5.
58. Hatakeyama M. Malignant *Helicobacter pylori*-Associated Diseases: Gastric Cancer and MALT Lymphoma. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1149:135-149.
59. He M, Chen K, Li S, et al. Clinical significance of “double-hit” and “double-protein” expression in primary gastric B-cell lymphomas. *J Cancer*. 2016;7(10):1215-1225.

60. Hirche TO, Ignee A, Barreiros A, et al. Indications and limitations of endoscopic ultrasound elastography for evaluation of focal pancreatic lesions. *Endoscopy*. 2008;40(11):910–917. doi: 10.1055/s-2008-1077726.
61. Hocke M, Menges M, Topalidis T, Dietrich C, Stallmach A. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between benign and malignant mediastinal and abdominal lymph nodes. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2008;134(4):473–480. doi: 10.1007/s00432-007-0309-7.
62. Horn H, Ziepert M, Becher C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2253–2263.
63. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342(8871):571–4.
64. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol*. 1996;178:122–127.
65. Ikoma N, Badgwell BD, Mansfield PF. Multimodality Treatment of Gastric Lymphoma. *Surg Clin North Am*. 2017 Apr;97(2):405–420.
66. Isaacson P. Lymphoproliferative Disorders of the Gastrointestinal Tract Pathology of the Gastrointestinal Tract. Eds. Si-Chun Ming, Harvey Goldman. Second Edition Williams & Wilkins, 1998. Chapter 17: 339–359.
67. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types. *Mod Pathol*. 1999 Feb;12(2):151–8. PMID: 10071340.
68. Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(1):57–68.
69. Iwamuro M, Takata K, Kawano S, et al. Magnifying endoscopic features of follicular lymphoma involving the stomach: a report of two cases. *Case Rep Gastrointest Med*. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2082698>
70. Jager G, Neumeister P, Brezinschek R, 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(18):3872–7.

71. Jiménez J. Linfoma gástrico MALT. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica* LXXI (613) 687 - 689, 2014.
72. Kim JS, Chung SJ, Choi YS, Cheon JH, Kim CW, Kim SG, et al. Helicobacter pylori eradication for low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is more successful in inducing remission in distal compared to proximal disease *Clinical Studies*. 2007;1324–8.
73. Kim SS, Ruiz VE, Carroll JD, Moss SF. Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett*. 2011; 305(2):228-38.
74. Kim SS, Ruiz VE, Carroll JD, Moss SF. Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett*. 2011; 305(2):228-38.
75. Kimmey MB, Martin RW, Haggitt RC, et al. Histologic correlates of gastrointestinal ultrasound images. *Gastroenterology* 1989; 96:433-41.
76. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma—results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19(18):3874–83.
77. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma—results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19(18):3874–83.
78. Koya Y, Watanabe T, Kume K, Kumei S, Yoshikawa I, Tasaki T, Harada M. Usefulness of magnifying endoscopy and endoscopic ultrasonography for the gastric involvement of follicular lymphoma. *Clin J Gastroenterol*. 2020 Feb;13(1):55-59. doi: 10.1007/s12328-019-01015-4. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31280472.
79. Kuipers EJ. When Is Endoscopic Follow-up Appropriate After Helicobacter pylori Eradication Therapy? *Gastroenterol Clin North Am*. 2015; 44(3):597-608.
80. Kuo SH, Cheng AL. Helicobacter pylori and mucosa-associated lymphoid tissue: what's new. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 109-17.
81. Lee SK, Lee YC, Chung JB, Chon CY, Moon YM, Kang JK, et al. Low grade gastric MALTOMA: Treatment strategies based on 10 year follow-up. 2004;10(2):223–6.

82. Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, et al. Prognostic value of translocation 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(22):5061–6.
83. Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer*. 1978 Aug;42(2):693-707.
84. Li-Tzong Chen, Jaw-Town Lin, John Jen Tai, Gran-Hum Chen, Hong-Zen Yeh, Sheng-Shun Yang, Hsiu-Po Wang, Sung-Hsin Kuo, Bor-Shyang Sheu, Chang-Ming Jan, Wen-Ming Wang, Tsang-En Wang, Chew-Wun Wu, Chi-Long Chen, Ih-Jen Su, Jacqueline Whang-Peng, Ann-Lii Cheng, Long-Term Results of Anti-*Helicobacter pylori* Therapy in Early-Stage Gastric High-Grade Transformed MALT Lymphoma, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 97, Issue 18, 21 September 2005, Pages 1345–1353, <https://doi.org/10.1093/jnci/dji277>
85. Liu YM, Yang XJ. Endoscopic ultrasound-guided cutting of holes and deep biopsy for diagnosis of gastric infiltrative tumors and gastrointestinal submucosal tumors using a novel vertical diathermic loop. *World J Gastroenterol*. 2017;23(15):2795-2801
86. Luger N, Menzel J, Kucharzik T, et al. Impact of miniprobe compared to conventional endosonography in the staging of low-grade gastric malt lymphoma. *Endoscopy*. 2001; 33:832-7.
87. Lupescu IG, Grasu M, Goldis G, Popa G, Gheorghe C, Vasilescu C, et al. Computer tomographic evaluation of digestive tract non-Hodgkin lymphomas. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(3):315–9.
88. Malley MEO, Khalili K, Stephens M. Education exhibit: Primary Gastrointestinal Lymphoma: Spectrum of Imaging Findings with Pathologic Correlation 1. 2007; 2:1371–89.
89. Marcus C, Subramaniam RM. PET/Computed Tomography and Precision Medicine: Gastric Cancer. *PET Clin*. 2017;12(4):437-447.
90. Matysiak-Budnik T, Fabiani B, Hennequin C, et al. Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH) *Dig Liver Dis*. 2018 Feb;50(2):124–131.
91. Musshoff K. Clinical staging classification of nonHodgkin's lymphomas. *Strahlentherapie*. 1977; 153:218-21.

92. Nakajo M, Kajiya Y, Tani A, Jinguji M, Nakajo M, Yoshiura T. FLT-PET/CT diagnosis of primary and metastatic nodal lesions of gastric cancer: comparison with FDG-PET/CT. *Abdom Radiol (NY)*. 2016; 41(10):1891-8.
93. Nakamura S, Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Fujisawa K, Suekane H, Yao T, Tsuneyoshi M, Iida M. Chromosomal translocation t(11;18)(q21;q21) in gastrointestinal mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Pathol*. 2003 Jan;56(1):36-42.
94. Nakamura S, Matsumoto T. Helicobacter pylori and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: recent progress in pathogenesis and management. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8181-7.
95. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut* 2012; 61(4):507–13.
96. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al.; JAPAN GAST Study Group. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2012; 61(4):507-513.
97. Nakamura T, Inagaki H, Seto M, et al. Gastric low-grade B-cell MALT lymphoma: treatment, response, and genetic alteration. *J Gastroenterol* 2003;38:921-9.
98. Nakamura T, Seto M, Tajika M, et al. Clinical features and prognosis of gastric MALT lymphoma with special reference to responsiveness to H. pylori eradication and API2-MALT1 status. *Am J Gastroenterol* 2008;103:62-70.
99. Namikawa T, Munekage E, Fukudome I, Maeda H, Kitagawa H, Togitani K, Takasaki M, Yokoyama A, Kobayashi M, Hanazaki K. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes of synchronous gastric adenocarcinoma and gastric lymphoma. *Anticancer Res*. 2014;34(9):5067-74.
100. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(18):1350–5.
101. Nguyen V, Nguyen B, Petris GD, et al. Education and imaging. Gastrointestinal: gastrointestinal involvement of mantle cell lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:617.

102. Nonaka K, Ishikawa K, Arai S, Nakao M, Shimizu M, Sakurai T, et al. Case report. A case of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in which magnified endoscopy with narrow band imaging was useful in the diagnosis. 2012; 4(4):151–6.
103. Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal Diffuse Large B Cell Lymphoma: Molecular Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(8):38.
104. Palazzo L, Roseau G, Ruskone-Fourmesttraux A, et al. Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. *Endoscopy*. 1993;25(8):502–508. doi: 10.1055/s-2007-1010385.
105. Papaxoinis G, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of 128 cases in Greece. 12 Ikoma et al A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG). *Leuk Lymphoma* 2006; 47(10):2140–6.
106. Park JB, Koo JS. Helicobacter pylori infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2014; 21;20(11):2751-9.
107. Park JY, Forman D, Waskito LA, Yamaoka Y, Crabtree JE. Epidemiology of Helicobacter pylori and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. *Toxins (Basel)*. 2018;10(4):163.
108. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelstein JH, Friedman GD. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*. 1994;330:1267–1271.
109. Pavlovic AR, Krstic M, Tomic D, et al. [Endoscopic ultrasound (EUS) in initial assessment and follow-up of patients with MALT lymphoma treated drug therapy]. *Acta Chir Iugosl* 2005; 52:83-9.
110. Paydas S. Helicobacter pylori eradication in gastric diffuse large B cell lymphoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(13):3773–3776. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3773.
111. Peng SS, Tsang YM, Lin JT, Wang HH, Chiang IP, Hsu JC. Radiographic and computed tomographic findings of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *J Formos Med Assoc*. 1998 Apr;97(4):261-5
112. Ponzoni M, Ferreri AJ. Bacteria associated with marginal zone lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017 Mar-Jun;30(1-2):32-40.

113. Psyrri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Ann Oncol* 2008;19:1992-9.
114. Puig I, Heterogeneity of clinical management of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An audit of 198 patients in Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2019.
115. Püspök A, Raderer M, Chott A, Dragosics B, Gangl A, Schöfl R. Endoscopic ultrasound in the follow up and response assessment of patients with primary gastric lymphoma. *Gut*. 2002;51(5):691-4.
116. Püspök A, Raderer M, Chott A, et al. Endoscopic ultrasound in the follow up and response assessment of patients with primary gastric lymphoma. *Gut* 2002; 51: 691-4.,
117. Reinartz G, Haverkamp U, Wullenkord R, Lehrich P, Kriz J, Büther F, Schäfers K, Schäfers M, Eich HT. 4D-Listmode-PET-CT and 4D-CT for optimizing PTV margins in gastric lymphoma : Determination of intra- and interfractional gastric motion. *Strahlenther Onkol*. 2016;192(5):322-32.
118. Ribeiro A, Pereira D, Escalón MP, Goodman M, Byrne GE Jr. EUS-guided biopsy for the diagnosis and classification of lymphoma. *Gastrointest Endosc*. 2010 Apr;71(4):851-5.
119. Rudnicka K, Backert S, Chmiela M. Genetic Polymorphisms in Inflammatory and Other Regulators in Gastric Cancer: Risks and Clinical Consequences. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019; 421:53-76.
120. Ruskoné-Fourmestraux A, Audouin J. Primary gastrointestinal tract mantle cell lymphoma as multiple lymphomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(1):35-42.
121. Ruskoné-Fourmestraux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, De Jong D. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut*. 2003;52(6):912-913.
122. Ruskoné-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Megraud F, Montalban C, Raderer M, Savio A, Wotherspoon A; EGILS group. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011; 60(6):747-58.
123. Ruskone-Fourmestraux A, Matysiak-Budnik T, Fabiani B, et al. Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma: results of a prospective study with a long term follow-up. *Radiother Oncol* 2015; 117(1):178-82.
124. Salar A, Juanpere N, Bellosillo B, et al. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1274-80.

125. Salar A. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Linfoma MALT gástrico y Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(2):65-71.
126. Sena Teixeira Mendes L., D Attygalle A., C Wotherspoon A. *Helicobacter pylori* infection in gastric extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a re-evaluation. *Gut*. 2014;63(9):1526–1527. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307389
127. Shehata AMF, Aldesoky AI, Gohar SF. Plasma fibrinogen level as possible prognostic biomarker in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology*. 2019; 24(1):103-107.
128. Shia J, Teruya-Feldstein J, Pan D, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a clinical and pathologic study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:216-24.
129. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 2009; 20:1086-93.
130. Stasis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 2009; 20(6):1086–93
131. Stein H, Chan J, Warnke R, et al. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th edition)*. Lyon: IARC Press, 2008:233-7.
132. Stein H, Harris NL, Campo E. Plasmablastic lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th edition)*. Lyon:IARC Press, 2008:256-7.
133. Suekane H, Iida M, Yao T, Matsumoto T, Masuda Y, Fujishima M. Endoscopic ultrasonography in primary gastric lymphoma: correlation with endoscopic and histologic findings. *Gastrointest Endosc*. 1993 Jan 1;39(2):139–45.
134. Sugita S, Iijima T, Furuya S, Kano J, Yanaka A, Ohta K, et al. Gastric T-cell lymphoma with cytotoxic phenotype. *Pathol Int*. 2007;57(2):108–14.
135. Suzuki H, Saito Y, Hibi T. *Helicobacter pylori* and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: Updated review of clinical outcomes and the molecular pathogenesis. *Gut Liver*. 2009;3(2):81–7.
136. Swerdlow SH. Diagnosis of ‘double hit’ diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma:

- when and how, FISH versus IHC. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):90-99.
137. Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):90-99.
138. Taal BG, Boot H, Jong D De, Hart AAM. Primary non-Hodgkin lymphoma. 1996;556-61.
139. Tadmor T, Polliack A. Nodal marginal zone lymphoma: Clinical features, diagnosis, management and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017; 30(1-2):92-98.
140. Tanaka S, Nagata N, Mine S, Igari T, Kobayashi T, Sugihara J, Honda H, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Endoscopic appearance of AIDS-related gastrointestinal lymphoma with c-MYC rearrangements: case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pssb.201600295>
141. Teco-Cortes, Javier Alejandro, Grube-Pagola, Peter, Alderete-Vázquez, Georgia, Linfoma gástrico primario. Serie de 28 casos: ¿es el linfoma MALT el único que se presenta?. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana [Internet]*. 2017;47(4):307-310.
142. 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.
143. Tingyu ey al170. Tingyu H, Jianqiang L, Zuguang X, Xiujiang Y, Ke C. Value of staging information provided by linear-array endoscopic ultrasound for therapeutic response and prognosis prediction in gastric lymphoma. *Dig Endosc*. 2020 Oct 30. doi: 10.1111/den.13884. Epub ahead of print. PMID: 33124105.
144. Toyoda K, Maeshima AM, Nomoto J, Suzuki T, Yuda S, Yamauchi N, Taniguchi H, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Maruyama D, Tobinai K, Kobayashi Y. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with t(11;18)(q21;q21) translocation: long-term follow-up results. *Ann Hematol*. 2019;98(7):1675-1687.
145. Valenzuela MA, Canales J, Corvalán AH, Quest AF. Helicobacter pylori-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(45):12742-56.

146. Vanis N, Mesihović R, Ibricević L, Dobrila-Dintinjana R. Predictive value of endoscopic ultrasound in diagnosis and staging of primary gastric lymphoma. *Coll Antropol.* 2013 Apr;37 Suppl 1:291-7. PMID: 23837259.
147. Varas M, Fabra R, Abad R, Turró J, Espinós J, Bargalló D. et al . Endoscopic staging of low-grade gastric malt lymphoma. *Rev. esp. enferm. dig.* 2006; 98(3): 189-195.
148. Venerito M, Link A, Rokkas T, Malfertheiner P. Gastric cancer - clinical and epidemiological aspects. *Helicobacter.* 2016 Sep;21 Suppl 1:39-44.
149. Venerito M, Vasapolli R, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Timing and Impact of Preventive Measures. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 908:409-18.
150. Vetro C, Chiarenza A, Romano A, Amico I, Calafiore V, Di Raimondo C, Coppolino F, Di Raimondo F. Prognostic assessment and treatment of primary gastric lymphomas: how endoscopic ultrasonography can help in tailoring patient management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(3):179-85.
151. Violeta Filip P, Cuciureanu D, Sorina Diaconu L, Maria Vladareanu A, Silvia Pop C. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *J Med Life.* 2018;11(3):187-193.
152. Wang G, Xu G, Luo G, Shan H, Li Y, Gao X, et al. Primary intestinal non-Hodgkin ' s lymphoma : A clinicopathologic analysis of 81 patients. 2011;17(41):4625–31.
153. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K, et al. SF3B1 and Other Novel Cancer Genes in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;365(26):2497–506.
154. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multicentre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Ann Oncol* 2013; 24(5):1344–51.
155. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005; 23(31):8018–24.
156. Xochelli A, Kalpadakis C, Gardiner A, Baliakas P, Vassilakopoulos TP, Mould S, et al. Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a marginal-zone origin: Is this a distinct entity? *Blood.* 2014;123(8):1199–206.

157. Yeh HZ, Chen GH, Chang WD, et al. Long-term follow up of gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by endosonography emphasizing the application of a miniature ultrasound probe. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18: 162-7.
158. Yonezumi M, Suzuki R, Suzuki H, et al. Detection of AP12- MALT1 chimaeric gene in extranodal and nodal marginal zone B-cell lymphoma by reverse transcription polymerase chain reaction (PCR) and genomic long and accurate PCR analyses. *Br J Haematol*. 2001;115(3):588-594.
159. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg*. 2004;240(1):28-37.
doi:10.1097/01.sla.0000129356.81281.0c
160. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(9):1282–303.
161. Zhang S, Wang L, Yu D, Shen Y, Cheng S, Zhang L, Qian Y, Shen Z, Li Q, Zhao W. Localized primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma received a surgical approach: an analysis of prognostic factors and comparison of staging systems in 101 patients from a single institution. *World J Surg Oncol*. 2015 Aug 15;13:246.
162. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6):vi144–8.
163. Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, Cardinale V, Spinelli GP, Tomao S, Morini S. Primary low-grade and highgrade gastric MALT-lymphoma presentation. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 340-344.
164. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, Tomao S, Stolte M, Morini S, Vaira D. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:105–10.
165. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, Tomao S, Stolte M, Morini S, Vaira D. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:105–10.
166. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Perri F, Morini S. Gastric low-grade mucosal-associated lymphoid tissue- lymphoma : *Helicobacter pylori* and beyond. 2010;2(4):181–6.

Anexo I: Plantilla de recogida de datos.

-IDENTIFICACIÓN

-SEXO

-FECHA DIAGNÓSTICO

-EDAD AL DIAGNÓSTICO

-ANTECEDENTE NEOPLASIAS

-ETAPA (ANN ARBOR MODIFICADO)

EI

EII

EIII

EIV

-LOCALIZACIÓN

Antro

Cuerpo

Difuso

-GASTROSCOPIAS Ulcerativo/exofítico/Hipertrófico/Mixto/Negativo

Inicial

Seguimiento

-BIOPSIAS

Inicial

Recidiva

-ECOENDOSCOPIAS Superficial/Infiltrado difuso/Masa/Negativo/No realizado

Inicial

Seguimiento

-TC Engrosamiento/masa/negativo/No realizado

Inicial

Seguimiento

-PATRÓN ECOGRÁFICO

Superficial

Infiltrado difuso

Masas

Mixto

-HELICOBACTER PYLORI

-TIPO TUMOR MALT/ DLBCL/ OTROS

-TRATAMIENTO

-FECHA ÚLTIMO SEGUIMIENTO:

-RECIDIVA:

-TRATAMIENTO RECIDIVA:

-VIVO-MUERTO:

-FECHA MUERTE:

-CAUSA MUERTE: