

Artículo de Revisión
Hospital General “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”

Título: Linfoma de la zona marginal asociado a las mucosas (MALT). Aspectos clínicos, patogénicos y del tratamiento [Marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT). Clinical, pathogenic and treatment aspects]

Autor: Daniel Cabrera Hernández.*

Claudia Tamara Fernández González **

***Especialista de primer grado en Hematología. Profesor instructor.**

Correo electrónico: daniel.cabrera@gal.sld.cu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1135-2891>

**** Especialista de primer grado en Medicina Interna.**

Correo electrónico: emanuel111215@nauta.cu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8953-1219>

Resumen

Los linfomas no Hodgkin son enfermedades malignas frecuentes. El linfoma de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas (linfoma MALT) es uno de los más relevantes entre los linfomas extranodales. Tiene como localización más común al estómago. Se realizó una revisión para describir los aspectos epidemiológicos, clínicos y del tratamiento de esta enfermedad, así como su patogénesis. Se revisaron un total de 75 fuentes bibliográficas, que consistieron fundamentalmente en artículos de revista actualizados. Se concluyó que el sitio más frecuentemente involucrado por estos linfomas es el estómago; los tipos histológicos más comunes son el difuso de células grandes B y el tipo MALT; este último está relacionado estrechamente con la infección por *Helicobacter pylori*; es esencial la realización de una endoscopia para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes. La enfermedad puede tener remisión con la terapia de erradicación, aunque algunos casos necesitan tratarse con radioterapia o inmunoterapia.

Palabras claves: linfoma no Hodgkin, MALT, *Helicobacter pylori*.

Abstract

Non Hodgkin lymphomas are frequent malignant diseases. Marginal zone lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) is one of the most outstanding among extranodal lymphomas. The most common localization is the stomach. It was made a revision to describe epidemiologic, clinic and treatment aspects of this disease, and its pathogenesis too. It was revised 75 bibliography sources that consisted on actualized magazine articles. The summary was that the stomach is the most frequent site of these lymphomas; the most common histological types are the diffuse large B cells and MALT type, which is related with *Helicobacter pylori* infection; it's essential to performance an endoscopy to the diagnosis and follow up. The disease can have remission with eradication therapy; nevertheless, some cases need to be treated with radiotherapy and immunochemotherapy.

Key words: Non Hodgkin lymphoma, MALT, *Helicobacter pylori*.

Introducción

Los linfomas no Hodgkin son neoplasias malignas provenientes de células del sistema inmune, representados por linfocitos B, T o Natural Killer, en diferentes estadios de maduración, con la posibilidad de infiltrar típicamente tejido linfoide y hematopoyéticos, así como extenderse a otros órganos. ⁽¹⁾ Constituyen la sexta causa de cáncer en el mundo ⁽²⁾; es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino, con una incidencia que va en aumento según la edad. ⁽³⁾

Su clasificación es compleja. Se utiliza en la actualidad la propuesta por la Organización Mundial de la Salud, la cual incluye criterios morfológicos, citogenéticos, de biología molecular, clínicos, inmunofenotípicos e información genética. ⁽⁴⁾ De esta forma se han identificado alrededor de 50 subtipos diferentes de linfomas no Hodgkin. ⁽⁵⁾

Además de los órganos y tejidos linfoides, los linfomas pueden tener una localización extranodal con o sin involucrar a los ganglios linfáticos. Esta ocurre entre un 25 y 40 %. Un mayor porcentaje para los de alto grado de malignidad, seguido de los indolentes. ^(6,7)

El tracto gastrointestinal es el sitio más frecuentemente afectado por los linfomas extranodales al constituir entre un 30 y un 40% de los mismos. Además, representan del 10 al 15 % de todos los linfomas no Hodgkin y alrededor del 1 al 4% de las neoplasias de este sistema. ⁽⁸⁾

La zona del sistema digestivo más involucrada es el estómago (60 – 75% de todos los casos), seguida del intestino delgado y la región ileocecal. ⁽⁹⁾ Los tipos histológicos más representativos son el difuso de células grandes y los linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, por sus siglas en inglés), ambos de estirpe B. ⁽¹⁰⁾

A pesar de los esfuerzos por diagnosticar la enfermedad, aún en nuestro medio es difícil y a veces este diagnóstico puede retardarse, sobre todo relacionado con el curso indolente de la enfermedad y su cuadro clínico, muy similar a otros procesos que se localizan en el estómago como la gastritis y la úlcera péptica. Se realizó esta revisión con el objetivo de describir los aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos, clínicos y el tratamiento del linfoma de tipo MALT gástrico.

Se espera que este artículo sirva como herramienta práctica para la asistencia médica de los profesionales que están relacionados con la enfermedad.

Objetivos

- Describir los aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos, clínicos y terapéuticos del linfoma MALT gástrico.

1- Concepto y epidemiología

Los linfomas de células B de la zona marginal extranodal del tejido linfoide asociado a mucosa, o linfoma MALT, es un tipo de linfoma indolente que se desarrolla típicamente a expensas del tejido linfoide asociado a las membranas mucosas, como las del intestino, la nasofaringe, el pulmón, anejos oculares, glándulas salivales, piel, tiroides, tracto genitourinario y mamas.⁽³⁾ Es el más frecuente de los linfomas de la zona marginal, al representar el 70% de este grupo y el 9 % de los no Hodgkin de células B. ⁽¹¹⁾ Igualmente constituye el 50% de las neoplasias linfoides con localización gástrica primaria.⁽¹²⁾

Acorde con estudios epidemiológicos, este tipo de entidad es más frecuente en el sexo masculino con respecto al femenino; con aparición frecuente en edades comprendidas entre 50 y 60 años, aunque se ha descrito un incremento de la incidencia en pacientes mayores de 40 años. ⁽¹³⁾

2- Patogénesis

Este tipo de linfoma se caracteriza por un infiltrado linfoide denso que invade y destruye las glándulas gástricas, lo que provoca la lesión linfoepitelial, patognomónica de la enfermedad. Se describe fuertemente asociado con una estimulación antigénica crónica derivada de infecciones bacterianas o virales y de trastornos autoinmunes como el síndrome de Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto. ⁽¹⁴⁾ El pensamiento común sobre esta asociación es la estimulación continua por antígenos bacterianos o propios, que provocan una expansión de elementos linfoides en el tejido conectivo adyacente al epitelio involucrado, lo que causa inicialmente una hiperplasia linfoide reactiva. La activación y proliferación linfocítica persistente predispone a la acumulación de errores genéticos, que finalmente concluye con un crecimiento celular independiente de antígenos y consecutivamente la aparición del linfoma. ^(3,15)

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del linfoma MALT gástrico es la infección por *Helicobacter pylori* (Hpy). Esta ha sido aislada en un 90% de los casos, aunque pueden existir variaciones geográficas. ⁽¹⁶⁾

En 1983, los doctores Warren y Marshall publicaron un artículo en la revista *Lancet* que revolucionó el estudio de varias entidades nosológicas gástricas, al encontrar un bacilo no identificado en el epitelio gástrico y en la gastritis crónica activa, el bacilo llamado *Campylobacter pylori*, hoy *Helicobacter pylori*, fue considerado por la Organización Mundial de la Salud carcinogénico gástrico en el año 2001. La infección por HPy es una de las más prevalentes del planeta. Afecta alrededor del 50% de la población mundial, con cifras de prevalencia cercanas al 80-90% en África y Latinoamérica e inferiores en Europa

y Estados Unidos (25-40%).⁽¹⁷⁾

Es conocida su participación como factor etiológico en la úlcera péptica y en la gastritis. Varios fenómenos inmunológicos explican el rol que juega en la aparición del linfoma MALT, aunque algunos no estén del todo claros.

2.1- Mecanismos etiopatogénicos del *Helicobacter pylori*

El Hpy se ubica en el estómago gracias a mecanismos que le permiten mantenerse en ese sitio, a pesar del contenido ácido que hay en su interior, y evadir la respuesta inmune del huésped. La bacteria ha evolucionado para tolerar el ambiente gástrico, probablemente porque secreta ureasa, una enzima que convierte la urea en amonio, lo que provoca que el microambiente alrededor de ella sea menos ácido.⁽³⁾ Contribuye con la patogénesis de la enfermedad de forma directa, al actuar sobre los linfocitos B normales y transformados, e indirectamente al afectar a las células T⁽¹⁸⁾. El papel jugado por los linfocitos T fue sugerido por el hallazgo de que al retirar las células T de la suspensión celular del linfoma antes de cultivarlo no ocasionaba ningún estímulo de crecimiento cuando se añadía la bacteria. La especificidad inmunológica por el Hpy está definida por las células T cooperadoras (Th2) que actúan a través del sistema de ligando clúster de diferenciación 40 (CD40), un antígeno de la superficie de la célula B, y las IL-4, IL-5 e IL10.⁽¹⁹⁾

Otra evidencia de la actividad de las células T está dado por la elevada expresión de un ligando, *APRIL*, una citoquina relativamente nueva que es crucial en la proliferación de los linfocitos B. Tanto el Hpy como los linfocitos T específicos para el microorganismo estimulan a los macrófagos para producirla.⁽²⁰⁾

Pero, sin dudas, el factor de virulencia más importante es el gen A asociado a la citotoxina del Hpy (CagA). En los modelos *in vitro*, el CagA pasa al interior de los linfocitos B por la vía del sistema de secreción tipo 4. Una vez en el interior del citoplasma se une al SHP2 (Src homology region 2-containing protein tyrosine phosphatase 2, por sus siglas en inglés); esta señal dependiente de la fosforilación de la tirosina estimula a la proliferación de los linfocitos B e inhibe la apoptosis por la regulación de vías intracelulares que incluyen la *kinasa* 1 y 2 del retículo endoplásmico (ERK 1 Y ERK 2) y de la *kinasa* MAP p38 (MAPK), lo que le permite a estos linfocitos adquirir una supervivencia oncogénica. Además incrementa la expresión de la proteína del linfoma de células B (bcl) 2 y la extragrande (bcl X).⁽²¹⁾

En los últimos años, se ha observado que la presencia de otros factores ambientales

puede incrementar la incidencia de la infección por Hpy y la carcinogénesis. La obesidad es uno de ellos. Estudios epidemiológicos han demostrado que la resistencia a la insulina y la hiperglicemia en el síndrome metabólico son factores de riesgo que inducen a la formación de la neoplasia gástrica. Además, las dietas elevadas en sal podrían estimular la expresión del CagA en aquellos pacientes con la infección. ⁽²⁰⁾

2.3- Factores genéticos

En el linfoma MALT se pueden detectar hasta en un 40% de los casos lesiones genómicas recurrentes que incluyen translocaciones cromosómicas y desbalances. La translocación t(11;18)(q21;q21) es la anomalía cromosómica estructural más importante, presente hasta en un tercio de los pacientes y en la mitad de los pacientes negativos al Hpy. ⁽⁵⁾ Este intercambio de material genético fusiona la *proteína inhibidora de la apoptosis-2* (API2), presente en el cromosoma 11 con la *proteína de translocación del linfoma MALT-1* (MALT1) del cromosoma 18, lo que provoca la expresión de la proteína quimérica API2-MALT1, capaz de activar la vía del *factor nuclear kappa B* (NfκB), lo que conduce a una resistencia de la apoptosis y una proliferación descontrolada. Otras alteraciones cromosómicas que se presentan son la t(1;14)(p22;q32), la t(14;18)(q32;q21) y la t(3;14)(p13;q32).⁽²²⁾

Estos hallazgos deben ser tenidos en cuenta para la interpretación de los estudios citogenéticos de los pacientes al debut de la enfermedad.

3-Diagnóstico clínico

Los síntomas iniciales del linfoma gástrico normalmente no son específicos y pueden simular los de una enfermedad por úlcera péptica o gastritis. Estos pueden retrasar el diagnóstico en muchos casos por un tiempo prolongado y variable.

Los síntomas más comunes pueden ser náuseas, vómitos, dispepsia y dolor epigástrico; este último se registra como la forma más frecuente de presentación. También se pueden presentar otros relacionados con hemorragia masiva, sangrado crónico, hepatomegalia, esplenomegalia, estenosis pilórica y pérdida del peso, o con síntomas B, los cuales suelen ser raros. Algunos pacientes pueden presentarse con cuadros de abdomen agudo provocados por perforación cuando existe una infiltración masiva de la pared gástrica. El examen físico generalmente no suele aportar hallazgos significativos. La presencia de masas palpables en el abdomen, así como las adenomegalias aparecen por lo general en fases avanzadas de la enfermedad. ⁽²³⁾ La palidez de las mucosas es un signo que puede presentarse cuando se asocia con anemia, la cual es generalmente por déficit de hierro secundario al sangrado crónico.

El diagnóstico definitivo puede establecerse basado en los hallazgos endoscópicos, aunque en ocasiones la mucosa gástrica puede parecer normal. En cualquier caso, la endoscopia es el “gold standard” para el diagnóstico. ⁽²⁰⁾ Para corroborar la enfermedad se necesita una biopsia endoscópica que debe ser confirmada por un patólogo experimentado. El linfoma MALT gástrico puede mostrar una apariencia endoscópica variable que incluye alteraciones en la mucosa de la cavidad como eritema, erosión, decoloración, atrofia, presencia de úlceras, pólipos, engrosamiento o lesión subepitelial; con una distribución en muchos casos multifocal. ⁽²⁴⁾ Se recomienda realizar un mapeo de la cavidad y tomar muestras del antro y del cuerpo. Si los segmentos examinados no son sospechosos se deben tomar muestras de cada cuadrante del *fundus*, el cuerpo y el antro, hasta diez biopsias. ⁽²⁰⁾

Otros estudios recomendados para el diagnóstico y estadificación de la enfermedad son:

El hemograma, pruebas de función renal, lactato deshidrogenasa (LDH) y β 2-microglobulina; estudios de imágenes como tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis; ecografía, ultrasonografía endoscópica y tomografía por emisión de positrones (PET); aspirado y biopsia de médula ósea. La ultrasonografía endoscópica es necesaria para determinar la infiltración de la pared gástrica, la infiltración de ganglios linfáticos regionales y para el seguimiento de la remisión. ⁽²⁰⁾ La PET ha sido considerada generalmente de baja utilidad clínica; puede ser útil en los casos en los que se sospecha transformación a una histología de alto grado. ⁽¹⁵⁾ Además para la identificación del Hpy se pueden utilizar diversas técnicas: test rápido de ureasa, cultivo, test de urea en aliento, test de antígenos en heces fecales y serología. ⁽²⁴⁾

De igual modo, debe investigarse la presencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y de hepatitis B y C.

4- Estadificación

El mejor sistema de estadificación es controversial, por lo que varios han sido utilizados. Se ha usado el Sistema Ann Arbor modificada por Musshoff y Radaszkiewicz, el de Lugano, ampliamente extendido y más recientemente el de París, el cual describe la profundidad de la infiltración en la pared gástrica, un parámetro que puede predecir la respuesta al tratamiento de erradicación del Hpy. ^(15,20)

5- Índice pronóstico

En septiembre de 2017 se publicaron los resultados de un nuevo índice pronóstico para los pacientes con diagnóstico de linfoma MALT, el MALT-IPI. Este utiliza tres parámetros

clínicos simples: la edad superior a 70 años; estadio III o IV de la clasificación de Ann Arbor y la elevación de la LDH. Este índice identifica tres grupos: bajo, intermedio y alto.⁽²⁵⁾

6- Tratamiento

La terapia de erradicación constituye la primera línea de tratamiento. Al eliminar la bacteria se alcanzan remisiones prolongadas de un 60 a un 80% de los pacientes. La selección de los antibióticos debe basarse en los patrones de resistencia locales, aunque generalmente los esquemas incluyen al menos dos antibióticos usados entre 7-14 días en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (IBP).⁽²⁶⁾ El tratamiento debe ser individualizado y puede incluir claritromicina y amoxicilina o metronidazol, sólo cuando la resistencia es baja.⁽²⁰⁾ Las guías de Maastricht IV, en Europa, recomiendan que las primera y segunda líneas terapéuticas sean sobre la base de regímenes que incluyan claritromicina y bismuto, para la terapia cuádruple (IBP, bismuto, tetraciclina, nitroimidazol, de 10 a 14 días), respectivamente. De igual forma, la levofloxacino, la amoxicilina y el inhibidor de la bomba de protones por 14 días se pueden usar en pacientes en los cuales la triple terapia inicial falló.⁽²⁶⁾

En los casos negativos para Hpy, la regresión después del tratamiento antibiótico es más infrecuente, por lo que el uso de tratamiento específico para el linfoma, como la radioterapia y la quimioterapia, debe ser tomado en cuenta. En estos casos la endoscopia debe repetirse entre tres y seis meses después de la terapia de erradicación.⁽²⁷⁾

En los últimos años, el uso de los probióticos ha cobrado fuerza como terapia adyuvante para el tratamiento de la infección por Hpy. Las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han demostrado una actividad inhibitoria sobre la misma al reducir los efectos adversos de los fármacos y mejorar el efecto antibacterial.⁽²⁰⁾

6.1- Radioterapia

El tratamiento radioterápico conduce a resultados favorables de larga duración en pacientes con estadios tempranos de la enfermedad en los cuales ha fallado la terapia de erradicación contra el Hpy o en aquellos negativos para la bacteria. La radioterapia es un método de tratamiento efectivo para el linfoma MALT gástrico, con resultados favorables, y reacciones adversas moderadas y tolerables. Dosis sobre los 30 Gy son usadas frecuentemente en cualquiera de las localizaciones de este tipo de linfoma.⁽²⁸⁾

6.2- Quimioterapia e inmunoterapia.

La quimioterapia e inmunoterapia se utiliza en este tipo de linfoma en todos los estadios. Los pacientes con enfermedad localizada que no respondieron a la terapia antibiótica o a

la radioterapia, con enfermedad sistémica o con transformación agresiva, son considerados para el tratamiento sistémico con citostáticos. La eficacia de varios agentes (alquilantes y análogos de las purinas) ha sido demostrada tanto como monoterapia así como combinada con anticuerpos monoclonales antiCD20 como el Rituximab (Rt). ^(22,27)

El uso del Rt en combinación con clorambucilo ha sido demostrado en estudios randomizados de fase III. Esta combinación fue bien tolerada y mejoró el *índice de respuesta completa, supervivencia libre de evento y supervivencia libre de progresión* comparada con el uso solamente de Rt o clorambucilo. ⁽²⁹⁾ Otros estudios lo combinan con lenalidomida, y ha demostrado una actividad prometodora en un estudio de fase II, con una toxicidad aceptable. ⁽³⁰⁾

Los regímenes que contienen antraciclina por lo general no son necesarios y deben ser reservados para los pacientes con enfermedad muy agresiva o con sospecha de transformación histológica. En caso de comprobarse dicha transformación, debe tratarse con esquemas para el linfoma difuso de células grandes B.

El seguimiento del linfoma MALT incluye endoscopia con toma de biopsia cada tres o seis meses después de completado el tratamiento de erradicación. ⁽²⁰⁾

Conclusiones

El sitio más frecuente de asiento de los linfomas extranodales es el tracto digestivo, y dentro de este, el estómago. Los tipos histológicos más comunes son el difuso de células grande B y el tipo MALT. El linfoma tipo MALT gástrico está relacionado estrechamente con la infección bacteriana por *Helicobacter pylori*. Es esencial la realización de una endoscopia apropiada y biopsia para el diagnóstico y el seguimiento. La enfermedad puede tener remisión con la terapia de erradicación, aunque algunos casos necesitan ser tratados con radioterapia o inmunoterapia.

Referencias

- 1- Bowzyk Al-Naeab A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson D. BMJ. Non-Hodgkin lymphoma [INTERNET]. Agosto 22, 2018. [citado el 23 de abril de 2021]; 362:k3204:1-7 Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3204>
- 2- Rohit S, Shabana S, Bhupender Singh N, Jagadish Prasad R, Pankaj Bajirao P, Anuj Singh P. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. J FamilyMed Prim Care [INTERNET] Abril 30, 2020. [citado el 23 de abril de 2021]; 9(4):1834-40. Disponible en: <http://www.jfmpc.com> doi: 10.4103/jfmpc_1037_19
- 3- Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al. Williams Hematology. 9na ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- 4- Manli J, Bennani N. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. ExpertReview of Hematology [INTERNET]. Abril 24, 2017. [citado el 23 de abril de 2021]; 10 (5): 405-15. Disponible en: <http://doi.org/10.1080/17474086.2017.1318053>
- 5- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood [INTERNET] mayo 19, 2016. [citado el 23 de abril de 2021]; 127 (20): 2375-90. Disponible en: www.bloodjournal.org. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569 26980727
- 6- Reginelli A, Urraro F, Sangiovanni A, Russo GM, Russo C, Grassi, et al. Extranodal lymphomas: a pictorial review for T and MRI classification. Acta Biomed [INTERNET]. 2020 [citado el 30 de abril de 2021]; 91(8): 34-42 DOI: 10.23750/abm.v91i8-S.9971
- 7- Boussios S, Zerdes I, Vassou A, Baretta E, Seraj E, Papoudou-Bai A, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphomas: A retrospective case series and review of the literature. Hematology Reports [INTERNET]. Abril 3, 2018 [citado el 30 de abril de 2021]; 10(1): 7070. doi:10.4081/hr.2018.7070
- 8- Thomas AS, Schwartz M, Quigley E. Gastrointestinal lymphoma: the new mimic. BMJ [INTERNET] Septiembre 13, 2019 [citado el 30 de abril de 2021]; 6(1):e000320. Disponiblen en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6782046/>doi: 10.1136/bmjgast-2019-000320
- 9- Olszewska-Szopa M, Wróbel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. AdvClinExpMed [INTERNET]. Agosto 13, 2019 [citado el 30 de abril de 2021]; 28(8):1119–1124. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31414733/>. doi:10.17219/acem/94068.

- 10- Pirzada UA, Kumar K, Tariq H, Niazi M, Makker J. Case of Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Case Reports in Oncology* [INTERNET] 2019. [citado el 30 de abril de 2021];12(1): 39–46. Disponible en: <http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>. doi: 10.1159/000496332.
- 11- Rodríguez Rodríguez H, Cruz Hernández ZD, Pérez González T. Linfoma MALT gastrointestinal sincrónico (Synchronuos gastrointestinal MALT lymphoma). *Archivos Cubanos de Gastroenterología* [INTERNET]. 2020; 1(2) Disponible en: <http://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/view/17>
- 12- Zenzri Y, Charfi L, Sahraoui G, Yahyaoui Y, Mrad K, Nadia Boujelbene, Doghri R. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: clinicopathological study and treatment outcome in 50 patients. *Pan African Medical Journal*. [INTERNET] Diciembre 23, 2020 [citado el 30 de abril de 2021]; 37:372. Disponible en: <https://www.panafrican-med-journal.com//content/article/37/372/full>. doi:10.11604/pamj.2020.37.372.27094.
- 13- Kiesewetter B, Lukas J, Dolak W, Simonitsch- Klupp I, Mayerhoefer ME, Raderer M. Gender aspects in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue: does sex matter. *Oncology*. [INTERNET] 2016 [citado el 30 de abril de 2021]; 91(5): 243-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27548082/>. DOI: 10.1159/000448218
- 14- Nakamura S, Ponzoni M. Marginal zone B-cell lymphoma: lessons from Western and Eastern diagnostic approaches. *Pathology*. Noviembre 19, 2019. [citado el 5 de mayo de 2021]; 52(1): 15-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j-pathol.2019.08.012>. doi: 10.1016/j.pathol.2019.08.012
- 15- Raderer M; Kiesewetter B; Andrés J. M. Ferreri. Clinicopathologic Characteristics and Treatment of Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT Lymphoma). *CA CANCER J CLIN* [INTERNET]. 2016 [citado el 5 de mayo de 2021];66(2):152–171. Disponible en: www.cacancerjournal.com. doi: 10.3322/caac.21330.
- 16- Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, et al. Helicobacter pylori, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed* [INTERNET]. Diciembre 17, 2018 [citado el 5 de mayo de 2021]; 89(8-S): 72-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561421/>. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7947.
- 17- Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Infecciones por Helicobacter. Tratamiento. *Bibliomed Suplemento* [Internet].

- 2019 Ene-Feb [citado el 5 de mayo de 2021] [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2019/01/bibliomed-suplemento-enero-2019.pdf>
- 18- 27- Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. [INTERNET] Abril 28, 2016 [citado el 5 de mayo de 2021]; 127(17):2082-92. Disponible en: [https:// www.bloodjournal.org](https://www.bloodjournal.org). doi: 10.1182/blood-2015-12-624304.
- 19- Kuo SH, Wu MS, Yeh KH, Lin CW, Hsu PN, Chen LT at al. Novel Insights of Lymphomagenesis of *Helicobacter pylori*-Dependent Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Cancers* [INTERNET]. Abril 17, 2019 [citado el 5 de mayo de 2021]; 11(4):547. Disponible en: <https://www.mdpi.com/journal/cancers>. doi:10.3390/cancers11040547
- 20- Filip PV, Cuciurean D, Diaconu LS, Vladareanu AM, Pop CS. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *Journal of Medicine and Life* [INTERNET]. Septiembre 2018 [citado el 10 de mayo de 2021]; 11(3):187-93 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30364585/> DOI: 10.25122/jml-2018-0035
- 21- Floch P, Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* Strains and Gastric MALT Lymphoma. *Toxins* [INTERNET] Abril, 8. 2017 [citado el 5 de mayo de 2021]; 9(4):132. Disponible en: [https:// www.mdpi.com/journal/toxins](https://www.mdpi.com/journal/toxins). doi:10.3390/toxins9040132
- 22- Juárez-Salcedo LM, Sokol L, Chavez JC, Dalia S. Primary Gastric Lymphoma, Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Treatment. *Cancer Control* [INTERNET]. 2018 [citado el 10 de mayo de 2021]; 25(1): 1073274818778256. Disponible en: <https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage> DOI: 10.1177/1073274818778256.
- 23- Cui X, Zhou T, Jiang D, Liu H, Wang J, Yuan S. Clinical manifestations and endoscopic presentations of gastric lymphoma: a multicenter seven-year retrospective survey. *Revista española de Enfermedades Digestivas* [INTERNET]. Agosto, 2017 [citado el 10 de mayo de 2021]; 109(8):566-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28617031/> DOI: 10.17235/reed.2017.4882/2017
- 24- Gong EJ, Choi KD. Diagnosis and Treatment of Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Korean J Gastroenterol* [INTERNET]. Diciembre, 2019 [citado el 10 de mayo de 2021]; 74(6):304-13 Disponible en: <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.6.304> doi: 10.4166/kjg.2019.74.6.304.
- 25- Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood* [INTERNET]. Septiembre 21, 2017 [citado el 10 de mayo de 2021]; 130(12):1409 -17.

Disponible en: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/130/12/1409/1402713/blood771915.pdf>. doi: 10.1182/blood-2017-03-771915.

26- Raderer M, Kiesewetter B. How I treat MALT lymphoma: 'a subjective interpretation of the gospel according to Isaacson....'. ESMO Open [INTERNET]. 2020 [citado el 10 de mayo de 2021]; 5(4):e000812. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723771/> doi:10.1136/esmoopen-2020-000812.

27- E. Zucca, L. Arcaini, C. Buske, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [INTERNET]. 2020 [citado el 10 de mayo de 2021]; 31(1):17-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.010>

28- Watanabe S, Ogino I, Hata M. Radiotherapy for non-gastric intestinal versus gastric MALT lymphoma: a comparison of treatment outcomes. Blood Res [INTERNET]. Diciembre, 2020 [citado el 10 de mayo de 2021]; 55(4):200-5. Disponible en: <https://doi.org/10.5045/br.2020.2020174>

29- Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. J Clin Oncol [INTERNET]. 2017 [citado el 10 de mayo de 2021]; 35(17):1905-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355112/> doi: 10.1200/JCO.2016.70.6994.

30- Kiesewetter B, Willenbacher E, Willenbacher W, et al. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Blood [INTERNET]. Enero 19, 2017 [citado el 10 de mayo de 2021]; 129(3):383-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879257/> doi: 10.1182/blood-2016-06-720599.