

Guía de **GELTAMO** para el

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DE LOS LINFOMAS DE LA  
**ZONA MARGINAL**



Esta guía de práctica clínica ha sido realizada por GELTAMO (Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea) y cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia:



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia

Secretaría Científica de GELTAMO  
c/ Aravaca N° 12 1ºB  
28040 Madrid  
sc@geltamo.com

Tel. (34) 91 319 57 80 - Fax (34) 91 391 33 83

© de la información: los autores

© de la edición: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Diseño, Composición y Maquetación:  
Treelogy Medical Marketing S.L. (2020)

Impreso en España / Printed in Spain  
ISBN: 978-84-09-23701-2  
Depósito Legal: M-25909-2020

## COORDINACIÓN:

**Dr. Antonio Salar Silvestre**

Jefe del Servicio de Hematología, *Hospital del Mar (Barcelona)*

**Dr. Carlos Montalbán Sanz**

Consultor de Hematología e Investigación Traslacional, *MD Anderson Cancer Center (Madrid)*

## AUTORES:

**Dr. Antonio Salar Silvestre**

Jefe del Servicio de Hematología, *Hospital del Mar (Barcelona)*

**Dr. Carlos Montalbán Sanz**

Consultor de Hematología e Investigación Traslacional, *MD Anderson Cancer Center (Madrid)*

**Dra. Estella Matutes Juan**

Consultora de Unidad de Hematopatología, *Hospital Clínic (Barcelona)*

**Dr. Juan Fernando García García**

Jefe de Servicio de Anatomía Patológica, *MD Anderson Cancer Center (Madrid)*

**Dr. Carlos Panizo Santos**

Especialista en Hematología y Hemoterapia, *Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona)*

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>CDA:</b>	clorodeoxiadenosina	<b>LLC:</b>	leucemia linfática crónica
<b>CF:</b>	citometría de flujo	<b>LLP:</b>	linfoma linfoplasmacítico
<b>CHOP:</b>	ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona	<b>LMALT:</b>	linfoma MALT
<b>COMP:</b>	ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina liposomal no pegilada y prednisolona	<b>LNH:</b>	linfoma no Hodgkin
<b>CV:</b>	ciclofosfamida y vincristina	<b>LZM:</b>	linfoma de la zona marginal
<b>CVP:</b>	ciclofosfamida, vincristina y prednisona	<b>LZME:</b>	linfoma de la zona marginal esplénica
<b>EBMT:</b>	<i>European Bone Marrow Transplantation</i>	<b>LZMN:</b>	linfoma de la zona marginal nodal
<b>EDA:</b>	endoscopia digestiva alta	<b>MALT:</b>	mucosa asociada a tejido linfoide
<b>EDB:</b>	endoscopia digestiva baja	<b>MDNA:</b>	antígeno de diferenciación nuclear de células mieloides
<b>F:</b>	fludarabina	<b>MRL:</b>	mortalidad relacionada con el linfoma
<b>FC:</b>	fludarabina y ciclofosfamida	<b>MO:</b>	médula ósea
<b>FDG:</b>	fluorodesoxiglucosa	<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>FISH:</b>	hibridación <i>in situ</i> fluorescente	<b>PET:</b>	tomografía por emisión de positrones
<b>FLIPI:</b>	índice pronóstico internacional del linfoma folicular	<b>RB:</b>	rituximab y bendamustina
<b>FMD:</b>	fludarabina, mitoxantrona y dexametasona	<b>RC:</b>	remisión o respuesta completa
<b>H&amp;E:</b>	hematoxilina y eosina	<b>RCu:</b>	respuesta completa no confirmada
<b>IBP:</b>	inhibidor de la bomba de protones	<b>RG:</b>	respuesta global
<b>IELSG:</b>	<i>International Extranodal Lymphoma Study Group</i>	<b>RM:</b>	resonancia magnética
<b>IG:</b>	inmunoglobulinas	<b>RP:</b>	respuesta parcial
<b>IGVH:</b>	regiones variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas	<b>SEER:</b>	<i>Surveillance Epidemiology End Results</i>
<b>IHQ:</b>	inmunohistoquímica	<b>SG:</b>	supervivencia global
<b>IIL:</b>	Intergrupo italiano de linfoma	<b>SLA:</b>	supervivencia libre de acontecimientos
<b>IPI:</b>	Índice pronóstico internacional	<b>SLP:</b>	supervivencia libre de progresión
<b>IQT:</b>	inmunoquimioterapia	<b>SMZLSG:</b>	<i>Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group</i>
<b>LBDCG:</b>	linfoma B difuso de células grandes	<b>SP:</b>	sangre periférica
<b>LCM:</b>	linfoma de células del manto	<b>TAC:</b>	tomografía axial computarizada
<b>LDH:</b>	lactato deshidrogenasa	<b>TAPH:</b>	trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
<b>LF:</b>	linfoma folicular	<b>TRG:</b>	tasa de respuesta global
		<b>VHB:</b>	virus de la hepatitis B
		<b>VHC:</b>	virus de la hepatitis C
		<b>VIH:</b>	virus de la inmunodeficiencia humana

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>2. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO</b> .....	7
2.1 CLASIFICACIÓN .....	7
2.2 LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICA .....	7
2.3 LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL TIPO MALT .....	10
2.4 LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL NODAL .....	11
<b>3. LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICA</b> .....	13
3.1 INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA .....	13
3.2 CLÍNICA .....	13
3.3 DIAGNÓSTICO .....	14
3.4 ESTUDIO DE EXTENSIÓN .....	14
3.5 FACTORES PRONÓSTICOS .....	15
3.6 TRATAMIENTO .....	16
3.6.1 CRITERIOS DE TRATAMIENTO .....	16
3.6.2 OPCIONES DE TRATAMIENTO .....	16
3.7 CRITERIOS Y VALORACIÓN DE RESPUESTA .....	18
3.8 RECOMENDACIONES EN EL MANEJO TERAPÉUTICO .....	19
<b>4. LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL DE TIPO MALT</b> .....	23
4.1 INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA .....	23
4.2 CLÍNICA .....	23
4.3 ESTUDIO DE EXTENSIÓN .....	24
4.4 FACTORES PRONÓSTICOS .....	24
4.5 TRATAMIENTO .....	25
4.5.1 CRITERIOS DE TRATAMIENTO .....	25
4.5.2 OPCIONES DE TRATAMIENTO .....	25
<b>5. LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL NODAL</b> .....	32
5.1 INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA .....	32
5.2 CLÍNICA .....	32
5.3 ESTUDIO DE EXTENSIÓN .....	33
5.4 FACTORES PRONÓSTICOS .....	33
5.5 TRATAMIENTO .....	33
5.6 EVOLUCIÓN Y SUPERVIVENCIA .....	34
<b>6. TRATAMIENTOS EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD</b> .....	36
<b>7. APÉNDICE: Sistema GRADE</b> .....	41
<b>8. REFERENCIAS</b> .....	42

## 1. INTRODUCCIÓN

El **linfoma de la zona marginal (LZM)** es el paradigma de un tumor (linfoma) inducido por antígenos, a veces externos y conocidos (*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), *Chlamydia psittaci* (*C. psittaci*), virus de la hepatitis C (VHC)) o desconocidos e internos (autoantígenos), que ponen en marcha una cadena de acontecimientos que conducen a la aparición de un LZM. Eventualmente, cuando a ese proceso se suman cambios genéticos, conducen a la transformación a un linfoma de alto grado.

Esta situación **desafía y rebate varios dogmas oncológicos**: el primero es la **capacidad de un estímulo antigénico de dar lugar a un tumor**, y el segundo, aún más sorprendente, que **una vez establecido el tumor** (el linfoma de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) e incluso en ocasiones el linfoma de alto grado), **puede desaparecer si desaparece el estímulo desencadenante**. Estas conclusiones se basan en estudios epidemiológicos, en datos morfológicos del propio tumor que indican la presencia de activación inmunológica, en cambios funcionales de las poblaciones linfocitarias y, sobre todo, en la desaparición del linfoma en muchos casos después de la eliminación del estímulo.

Esto que ahora es obvio es la consecuencia del ingenio de Peter Isaacson y Denis Wright, que no necesitaron para ello grandes masas de casos, de datos o de estadísticas complicadas ni estudios moleculares, sino solo la observación y la elaboración intelectual. En una publicación inicial en 1983 describieron en dos casos la similitud morfológica e inmunohistoquímica entre el *linfoma mediterráneo* y los linfomas del tracto intestinal, así como que muchos de estos rasgos se podrían explicar en la evolución de un tejido linfoide que aparecía en la mucosa intestinal, sugiriendo que estos linfomas compartían histogénesis con el tejido linfoide asociado a las mucosas.<sup>1</sup>

Posteriormente, ese mismo año se describieron 4 casos de linfomas extraganglionares: uno del estómago, otro de las glándulas salivares, otro del pulmón y otro del tiroides con rasgos histológicos similares, sustentando la hipótesis de que estos linfomas se podían relacionar con el MALT.<sup>2</sup> Describieron también que su comportamiento clínico demostraba la tendencia a permanecer localizados en las áreas extraganglionares, y por tanto permitir la posibilidad de utilizar tratamientos locales. Pasos siguientes fueron, utilizando el linfoma MALT gástrico como modelo, la demostración del papel del *H. pylori* en la génesis de este linfoma y, sobre todo, la desaparición del linfoma en 6 pacientes después de la erradicación del germen.<sup>3</sup> Múltiples estudios posteriores confirmaron esta respuesta del linfoma a la erradicación y se identificaron otros antígenos relacionados con LMALT de otras localizaciones (*C. psittaci* o *Campylobacter jejuni*, entre otros). Más tarde se describieron el linfoma de la zona marginal esplénica (LZME), con afectación fundamental de médula ósea (MO), sangre periférica (SP) y bazo (pero no de áreas MALT extraganglionares), y el linfoma de la zona marginal nodal o ganglionar (LZMN), con afectación fundamental de adenopatías periféricas pero sin diseminación a MO o a SP (habitualmente, aunque no siempre).

Estos tres subgrupos parecen derivar de los linfocitos de la zona marginal (o linfocitos que preferentemente se localizan en la zona marginal del folículo), están relacionados con antígenos (VHC en el LZME, LZMN y LMALT, malaria en LZME y probablemente otros desconocidos) y aunque sus manifestaciones clínicas (arquetípicas) son muy diferentes y tienen algunas diferencias en sus peculiaridades histológicas,

inmunohistoquímicas y citogenéticas (presencia de 7q- característica del LZME), comparten algunos rasgos citogenéticos (entre los LZME y LYM) e histológicos:

- El aspecto histológico de la infiltración de un ganglio linfático puede ser indistinguible en los tres tipos de linfoma (LMALT, LZME, LYMN), hasta tal punto que para el diagnóstico del LYMN es obligatorio descartar la presencia de linfoma extranodal
- La afectación del bazo ocasionalmente descrita en el LMALT es idéntica a la del LZME

Parece que cuando un LYM se disemina adopta un aspecto morfológico que de alguna manera está condicionado por el órgano en el que se localiza (bazo, ganglio linfático) y no por el subtipo específico del LYM. Por otra parte, sus características clínicas condicionan las posibilidades de tratamiento. Así, el LMALT localizado permite tratarlo en muchas ocasiones con terapias locales (cirugía, radioterapia), o el LZME no responde de la misma manera a algunos tratamientos en comparación con los LMALT (p.ej. con la combinación de rituximab y bendamustina), probablemente por los problemas de toxicidad que condiciona la infiltración habitual de la MO. En cualquier caso, los tres subtipos se comportan como linfomas indolentes que pueden requerir o no tratamiento (dependiendo de su extensión y los síntomas que condicionen) y pueden tener una supervivencia prologada, independientemente de haber podido alcanzar o no una remisión completa (RC) con el tratamiento o de eventuales recaídas. También, como otros linfomas indolentes, en ocasiones pueden transformarse a linfomas de mayor agresividad, fundamentalmente a un linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). En general, la mejor evolución a largo plazo es la del LMALT, con ligeramente peor pronóstico del LZME y el LYMN, que tienen una evolución similar.

Esta **evidencia del estímulo antigénico** en la aparición de los LYM es un **mecanismo oncogénico clave**, y hay datos indirectos de que algunos linfomas del manto y leucemia linfática crónica (LLC) tienen algunos rasgos (sobre todo la identificación de estereotipos en los genes de IGHV) que hacen sospechar una situación similar en relación con posibles estímulos antigénicos, aunque todavía no está bien definida. Si esto es así, cabe plantear la hipótesis de que mecanismos similares, debido a estímulos de antígenos/autoantígenos evidentes o desconocidos, puedan ser un mecanismo clave en la génesis de cualquier linfoma, aunque los mecanismos moleculares y biológicos puestos en marcha puedan ser muy diferentes y puedan ser clave en el comportamiento de los diferentes subtipos de linfomas.

Estos aspectos generales y los progresos alcanzados en el conocimiento de los diferentes aspectos de los LYM son muy importantes, así como su valor como modelo oncogénico y sobre todo su incidencia nada despreciable, que en España se sitúa alrededor del 10% de todos los linfomas de linfocitos B maduros (LMALT 4,2%, LZME 2,5%, LYMN 2,9%). Así, se sitúan en el **cuarto grupo más frecuente de linfomas de células B maduras**,<sup>4</sup> por lo que **es imprescindible disponer de unos criterios de diagnóstico y de manejo clínico que es necesario conocer para la práctica clínica habitual y que son el objeto de esta guía.**

## 2. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

### 2.1. CLASIFICACIÓN

Los **LZM** corresponden a **neoplasias de células B maduras, de escasa agresividad y curso generalmente indolente**. Se reconocen tres tipos, según se presenten con **enfermedad primaria en el bazo, en los ganglios linfáticos o en el tejido MALT**.<sup>5</sup> Es un conjunto de linfomas morfológicamente heterogéneos, pero que comparten rasgos morfológicos y fenotípicos que remedan al estado de diferenciación característico de las células B residentes en las zonas marginales de los folículos linfoides en los órganos linfáticos secundarios.

No existe un marcador propio de este tumor, por lo que es necesario descartar otros linfomas de células pequeñas con marcadores relativamente específicos como ciclina D1 para excluir linfoma del manto, CD5/CD23/LEF1 para excluir LLC, bcl6/CD10 para excluir linfoma folicular y anexina A1 para excluir tricoleucemia.

**Tabla 1:** Marcadores por inmunohistoquímica y citometría de flujo.

	IHQ								CF					
	CD20	CD5	CD23	LEF1	CD10	Bcl6	Ciclina D1	DBA44	CD19/CD22	CD200	FMC7	CD25	CD103	CD123
<b>LZM</b>	++							+	++		+	-/+		
<b>LLC</b>	+	+	+	+					+	+				
<b>LLP</b>	++				-/+				++		+	-/+		
<b>LF</b>	++				+	+			++		+			
<b>LCM</b>	++	+					+		++		+			
<b>Trico</b>	++						+	+	++	++	+	+	+	+

CF: citometría de flujo; IHQ: inmunohistoquímica; LCM: linfoma de células del manto; LF: linfoma folicular; LLC: leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico; LLP: linfoma linfoplasmático; LZM: linfomas de la zona marginal; Trico: tricoleucemia; ++: expresión intensa; +: expresión débil; +/-: expresión ocasional; en blanco: habitualmente negativo.

### 2.2. LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICA

Los criterios de diagnóstico del LZME están recogidos en el documento del *SMZL working group*<sup>6</sup> y en la clasificación de las neoplasias hematológicas de la OMS de 2017.<sup>5</sup> **El diagnóstico se puede establecer con el estudio de los datos morfológicos, fenotípicos y moleculares de SP y MO**; en la actualidad, prácticamente nunca se precisa el estudio de la pieza de esplenectomía.

En la SP casi siempre se detecta una población clonal de linfocitos, que suele ser superior a  $5 \times 10^9/L$  pero sin alcanzar valores superiores a  $25 \times 10^9/L$ . En el frotis son células de pequeño y mediano tamaño con diferenciación plasmocitoide, y se suelen identificar, aunque no siempre, linfocitos vellosos con prolongaciones polares características.

En la biopsia de MO aparece un infiltrado intersticial, intrasinusoidal, y en ocasiones nódulos intertrabeculares. La médula está afectada prácticamente en todos los casos, aunque a veces es una afectación muy leve y solo se puede demostrar con tinción para CD20, que marca la infiltración intrasinusoidal e intersticial. Un rasgo útil es la presencia de células dendríticas foliculares marcadas con CD23 en los nódulos linfoides, reflejando el reemplazamiento folicular como en el bazo.

La pieza de esplenectomía muestra patrón micronodular centrado en la pulpa blanca, con un componente interior de linfocitos pequeños que reemplaza el centro germinal con borramiento del manto normal. Este componente está rodeado por una zona periférica de células de pequeño y mediano tamaño con citoplasmas amplios y blastos salpicados (diferenciación marginal). Se observa infiltración en la pulpa roja en una intensidad variable y con una composición celular semejante a la de la pulpa blanca. Como en otros linfomas de células pequeñas, se puede observar diferenciación plasmácica, con presencia de nidos de células plasmáticas en los centros.<sup>7-9</sup>

Es muy rara la afectación de ganglios periféricos por LZME. Sin embargo, sí se suelen afectar los ganglios del hilio esplénico. En este tejido el tumor presenta un patrón nodular, con un crecimiento del linfoma alrededor de los centros (reemplazándolos), y está formado por una composición citológica semejante a la del bazo, pero la diferenciación marginal no es tan evidente.

Se recomienda estudio mediante citometría de flujo con panel básico (CD19, CD20/CD22, CD200, CD11c, CD25, CD103, CD123) y estudio mediante inmunohistoquímica (CD20, CD3, bcl2, bcl6, ciclina D1, CD23, CD5, Ki67) (**Tabla 1**). Es especialmente útil el patrón de tinción con bcl2 (reemplazamiento de centros bcl2 negativos por células tumorales bcl2+) y Ki67 (patrón en diana). También es útil el patrón de tinción mediante IgD, que destaca la expansión anormal de la zona marginal (IgD+ en contraposición a la zona marginal normal, que es IgD-).

No existe un marcador propio de este tumor, por lo que es necesario descartar otros linfomas de células pequeñas (**Tabla 1**). También es importante tener en cuenta que los rasgos morfológicos descritos en médula, sangre y bazo pueden manifestarse en otros linfomas de células pequeñas cuando infiltran estas localizaciones. En particular puede ser compleja la diferenciación con linfoma linfoplasmácico, y se puede precisar realizar estudio de mutaciones del gen *MYD88*.

El diagnóstico diferencial con otros subtipos de LZM requiere correlación con los datos clínicos y localización del linfoma. También es importante diferenciar el LZEM de las poblaciones monoclonales de linfocitos B, como las asociadas a infección por el VHC, procesos autoinmunes como artritis reumatoide, lupus, etc., así como linfocitosis monoclonales asociadas a la edad. Para establecer un diagnóstico preciso, es necesaria una correlación con datos clínicos y analíticos.

Los estudios citogenéticos revelan anomalías en el 70-80% de los casos, siendo complejos en el 50%.<sup>10</sup> Entre las anomalías más frecuentes se encuentran las trisomías totales o parciales de los cromosomas 3/3q (30-80%) y 12q (15-20%) y deleciones del 6q y del 7q. Ésta última se detecta en el 45% de los casos, siendo excepcional en otros linfomas de células pequeñas. Otras alteraciones citogenéticas descritas son

anomalías del 1q, 8q, 9p, 14q, 18q, y en algunos casos deleciones del 17p (que junto con la presencia de cariotipos complejos parecen asociarse a un pronóstico más desfavorable).

Los estudios de secuenciación masiva han mostrado mutaciones del gen *KLF2* (10-30% de los casos, y muy infrecuente en otros linfomas de bajo grado) y *NOTCH2* (~20 % de los casos), entre otros.<sup>11,12</sup> Las mutaciones del gen *MYD88* son menos frecuentes, hasta el 10% en algunas series,<sup>13</sup> y las mutaciones de *BRAF* son excepcionales en este tumor. Su estudio puede ayudar al diagnóstico diferencial con LLP y tricoleucemia, respectivamente.

### **RECOMENDACIONES:**

1. *El diagnóstico se puede establecer en el estudio de muestra de sangre periférica y médula ósea y/o pieza de esplenectomía (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
2. *No es imprescindible el estudio del bazo para establecer el diagnóstico en los casos en que se puede demostrar una anomalía citogenética recurrente característica de este linfoma (del7q31.32) o inmunofenotipo compatible en el contexto clínico adecuado (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
3. *El diagnóstico diferencial con otros linfomas de células pequeñas más relevante clínicamente es con el linfoma del manto, por lo que es necesario excluir este diagnóstico mediante la tinción con ciclina D1 y/o estudio de reordenamiento de CCND1 mediante FISH (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
4. *La presencia de linfocitos vellosos no es exclusiva de este tumor, otros linfomas de células pequeñas pueden presentar linfocitos vellosos, como el linfoma del manto, folicular, linfoplasmacítico o el linfoma difuso de la pulpa roja (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
5. *La infiltración intrasinusoidal no es exclusiva de este tumor, se puede ver en otros linfomas. Es necesario integrar el resto de datos morfológicos y fenotípicos para hacer un diagnóstico (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
6. *La diferenciación marginal observada en el bazo no es exclusiva del LZME, otros linfomas de células pequeñas cuando infiltran el bazo pueden manifestar este aspecto morfológico, por lo que hay que tener en cuenta otros datos morfológicos y fenotípicos (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
7. *En la biopsia de médula ósea es necesario realizar inmunohistoquímica con CD20 para detectar la infiltración, a veces no visible con H&E (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
8. *El estudio citogenético no es imprescindible, pero sí es muy recomendable dado que puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial, ya que ni la morfología ni el inmunofenotipo son específicos del LZME (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*

### 2.3. LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL TIPO MALT

El LMALT se caracteriza por una **proliferación linfoide con un patrón de crecimiento perifolicular con colonización de los centros germinales y extensión perifolicular**. Está formada por linfocitos pequeños, células B monocitoides, plasmáticas en una proporción variable y blastos aislados. En mucosas, los linfocitos infiltran el epitelio y forman las llamadas lesiones linfoepiteliales.<sup>14-17</sup>

La biopsia de MO suele mostrar infiltración en un porcentaje variable de casos (10-20%), con patrón nodular intertrabecular o perisunosoidal por linfocitos maduros de similares características.

En la mayoría de LMALT existen lesiones precursoras en forma de infiltrados inflamatorios crónicos, secundarios a infección o proceso autoinmune (gastritis por *H. pylori*, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren, etc).<sup>18-20</sup>

El diagnóstico diferencial se establece por un lado con procesos reactivos y por otro, con otros linfomas B de células pequeñas (**Tabla 1**). Datos a favor del diagnóstico de linfoma frente al de proceso reactivo son el patrón infiltrante/destructivo del componente linfoide, anomalías fenotípicas/citogenéticas, evidencia indirecta de monoclonalidad por restricción de cadenas ligeras (kappa, lambda) y/o estudio molecular del reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas (IG).

Se han descrito alteraciones citogenéticas en el LMALT, como las trisomías del cromosoma 3 y 18 y las deleciones del 6q, que aparecen independientemente de la localización anatómica. También son frecuentes las translocaciones en este tipo de linfomas, que se asocian a la localización anatómica donde aparece el linfoma:

- t(11;18)(q21;q21)(API2-MALT1), 15-40%: detectada especialmente en LMALT gástricos (10-40%), se asocia a una escasa respuesta al tratamiento antibiótico erradicador del *H. pylori*, y por tanto deben considerarse tratamientos alternativos. Esta anomalía también se detecta en LMALT pulmonares
- t(14;18)(q32;q21)(IGH-MALT1), 20%: se detecta principalmente en linfomas de anexos oculares/órbita y glándula salival
- t(3;14)(p14.1;q32)(IGH-FOXP1), <5%: asociada fundamentalmente a LMALT de tiroides, anexos oculares/órbita y piel
- t(1;14)(p22;q32)(IGH-BCL10), <5%: detectada fundamentalmente en los LMALT gástricos y pulmonares

Se han descrito mutaciones de *MYD88* en el 9%.

### **RECOMENDACIONES:**

1. Las lesiones linfoepiteliales no son específicas de los MALT, se pueden observar en otros linfomas infiltrando epitelios y en condiciones reactivas (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)
2. Hay que recordar que otros linfomas B de células pequeñas pueden presentarse clínicamente infiltrando localizaciones extraganglionares (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)
3. Como otros linfomas B de células pequeñas, puede presentar diferenciación plasmacítica (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)
4. Se pueden observar células grandes salpicadas en la zona marginal, y eso no es sinónimo de linfoma B difuso de células grandes. Solo cuando se observen zonas difusas formadas por células grandes, el diagnóstico será linfoma B difuso de células grandes con un componente de linfoma MALT (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)
5. Por la ausencia de marcadores específicos, y por la dificultad para realizar el diagnóstico diferencial con procesos reactivos/precursores, es necesario hacer una correlación clínico-patológica para establecer el diagnóstico definitivo (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)
6. En casos en los que no haya evidencia indirecta de monoclonalidad mediante estudio IHQ con cadenas ligeras, se recomienda realizar estudio de clonalidad de IG para demostrar objetivamente monoclonalidad (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)
7. Los estudios citogenéticos pueden ser de ayuda en el diagnóstico diferencial. En los LMALT gástricos, se recomienda realizar el estudio de la  $t(11;18)(q21;q21)(API2-MALT1)$ , ya que esta translocación predice una pobre respuesta al tratamiento antibiótico (**recomendación grado 1, nivel de evidencia B**)

## **2.4. LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL NODAL (O GANGLIONAR)**

El LZMN es una neoplasia de células B que se asemeja morfológicamente a los ganglios infiltrados por LMALT o LZME pero sin afectación de una localización extraganglionar ni del bazo.<sup>8,21,22</sup>

El diagnóstico diferencial se plantea especialmente con el linfoma folicular, LLP y con la infiltración ganglionar por un LMALT o LZME.<sup>23,24</sup> No existe un marcador propio de este linfoma, aunque el antígeno de diferenciación nuclear de células mieloides (MNDA) puede ser especialmente útil.<sup>25</sup> En general, para establecer el diagnóstico hay que excluir marcadores característicos de otros linfomas y utilizar los que destaquen el patrón arquitectural (**Tabla 1**). Por otro lado, también se plantea diagnóstico diferencial con hiperplasias foliculares reactivas.

No existe marcador citogenético o molecular específico de este linfoma. No son frecuentes las translocaciones descritas en los LMALT ni la delección 7q31-32 del LZME. Entre las anomalías más frecuentemente detectadas se encuentran las trisomías de los cromosomas 3, 7, 12 y 18 y las translocaciones del cromosoma 1.

En ocasiones puede ser necesaria la demostración de clonalidad del gen de las IG para confirmar el diagnóstico de LZMN y diferenciarlo de un proceso reactivo.

### **RECOMENDACIONES:**

- 1.** *La biopsia excisional del ganglio es necesaria para el diagnóstico (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
- 2.** *Por la ausencia de marcadores propios, hay que incluir en el panel de inmunohistoquímica la ciclina D1 y el BCL6 para excluir el linfoma del manto y el linfoma folicular, respectivamente (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
- 3.** *La presencia de folículos es constante, y la tinción para células dendríticas foliculares (CD21/CD23) destaca el patrón nodular del tumor con la existencia de centros germinales reemplazados por el tumor (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
- 4.** *Correlacionar con la historia clínica para descartar infiltración de órgano extraganglionar o esplénica (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
- 5.** *La diferenciación marginal se puede observar en linfomas foliculares (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
- 6.** *Cuando presenta diferenciación plasmacítica y plantea diagnóstico diferencial con LLP, se puede realizar un diagnóstico de linfoma B de células pequeñas con diferenciación plasmacítica y proponer las diferentes opciones (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
- 7.** *El número de células grandes que se ven en los LZMN suele ser mayor que en los otros subtipos (LMALT y LZME). Sin embargo, para considerarlo un linfoma B difuso de células grandes tiene que observarse un patrón difuso formado por sábanas o nidos de células grandes sin el patrón nodular del LZM (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*

## 3. LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICA

### 3.1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El LZME es un linfoma de bajo grado histológico y curso clínico indolente caracterizado por infiltración del bazo, la médula ósea y la sangre periférica, y reconocido como una entidad definitiva en la clasificación de la OMS.<sup>5</sup> Es un linfoma poco frecuente (representa alrededor del 2% de los linfomas B de bajo grado), aunque su incidencia real posiblemente es superior debido a una mayor precisión diagnóstica. En España su frecuencia se estima en el 2,5% de los linfomas B.<sup>4</sup>

Aunque su patogenia se desconoce, es muy probable que esté relacionada con una estimulación crónica mantenida por un auto o aloantígeno. Ello se sustenta por su asociación con la infección por VHC<sup>26</sup> y con la malaria (en África), una representación significativa de la familia de las cadenas pesadas de los genes de las IgVH1-02 con presencia de receptores B estereotipados.<sup>27</sup>

Aunque el papel etiológico del VHC no se ha podido demostrar con certeza, hay datos que sustentan dicha asociación, como la mayor frecuencia de LZME en áreas geográficas con mayor prevalencia de infección por el VHC (como Italia, Japón y el sur de EE. UU.), la asociación en estudios epidemiológicos como el EPILYMPH<sup>28,29</sup> y un metaanálisis sistemático.<sup>30</sup> El dato más sólido que sustenta la importancia patogénica del VHC en el LZME es la respuesta del linfoma al tratamiento antiviral.<sup>31-34</sup> También se ha asociado la serología positiva para *H. pylori* con LZME,<sup>28</sup> así como la infección crónica por malaria en el África subsahariana.<sup>35</sup>

### 3.2. CLÍNICA

El LZME afecta a pacientes de edad avanzada (media de 65 años) sin predilección de género. Se manifiesta con síntomas derivados de la esplenomegalia (distensión y dolor abdominal) y/o de las citopenias, y los síntomas B y la presencia de adenopatías periféricas son infrecuentes. Alrededor de un tercio de pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico, y el linfoma se detecta por el hallazgo de una esplenomegalia asintomática o por linfocitosis en una analítica de rutina.

En la SP se detecta en la mayoría de los casos (90%) una población de linfocitos B clonales que pueden tener (en el 15-20% de los casos) o no vellosidades citoplasmáticas y un perfil inmunofenotípico diferente al de la LLC. En general, los valores de linfocitosis suelen ser inferiores a  $25 \times 10^9/L$ . La anemia y la trombocitopenia son las citopenias más frecuentes, y se deben a hiperesplenismo y/o infiltración medular y/o fenómenos autoinmunes. En hasta un 20% de los casos se pueden detectar otros fenómenos autoinmunes tales como anticuerpos antifactores de coagulación, antinucleares, antitiroideos y antimitocondriales, que pueden asociarse o no con enfermedad activa del órgano implicado (cirrosis biliar, tiroiditis, etc). En un tercio de los casos se puede detectar un componente monoclonal, más frecuentemente IgM. La  $\beta 2$ -microglobulina y la LDH pueden estar elevadas.<sup>6,36-39</sup> Los casos asociados a VHC pueden presentar alteraciones y síntomas debidos a hepatopatía que se superponen a los del propio LZME.

Se ha descrito un grupo de casos de linfocitosis clonal CD5 negativo que probablemente representan fases iniciales de la enfermedad, situación similar a la linfocitosis monoclonal B de tipo LLC, y que tienen también una infiltración variable de la MO igual a la del LZME, pero sin esplenomegalia ni citopenias.<sup>40</sup>

El curso clínico del LZME es indolente, con medias de supervivencia de alrededor de 10 años. Un estudio del SEER documentó unas supervivencias de 79,7% y 57,9% a los 5 y 10 años respectivamente, similares a las observadas en los LZMN pero inferiores a las de los LMALT.<sup>41</sup> La mortalidad está asociada con mucha frecuencia a la aparición de una segunda neoplasia (10-28%), enfermedades cardiovasculares u otras patologías concomitantes (un tercio de los casos), por otro lado habituales en este grupo de pacientes con edad avanzada.

Durante la evolución, la enfermedad puede progresar a una forma clínicamente más agresiva, con aparición de adenopatías extrahiliares y/o afectación extranodal y/o linfocitosis marcada con infiltración difusa de la MO,<sup>42</sup> o bien presentar transformación a un LBDCG (10-13%).<sup>43-46</sup> La transformación puede ocurrir en el bazo, ganglios, MO y/o tejidos no hematopoyéticos, y se puede acompañar de sintomatología sistémica, síntomas B, elevación de la LDH y un comportamiento clínico agresivo.

Hay otras formas de linfomas esplénicos incluidas en la clasificación de la OMS: los linfomas/leucemias de células B inclasificables, en sus dos variedades, linfoma B esplénico difuso de la pulpa roja y la variante de la tricoleucemia, que clínicamente se comportan de manera similar, si bien esta última es más agresiva.

### 3.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realizará teniendo en cuenta la morfología de los linfocitos de SP y MO, el inmunofenotipo por citometría de flujo de SP, y la biopsia de MO con inmunohistoquímica. Las técnicas de citogenética y FISH y los estudios moleculares pueden ayudar para el diagnóstico diferencial con otras entidades y decantar hacia el diagnóstico final. Actualmente no es necesaria la esplenectomía para el diagnóstico en la mayoría de casos, y no se recomienda como procedimiento de rutina. Sin embargo, el diagnóstico de entidades como la leucemia/linfoma esplénico difuso de la pulpa roja requiere la esplenectomía para su diagnóstico de certeza, pero las actitudes de manejo y de tratamiento no son sustancialmente distintas.

### 3.4. ESTUDIO DE EXTENSIÓN

En este apartado no se incluyen los estudios para el diagnóstico histológico que ya se detallan en el documento de diagnóstico de este linfoma. En general, **el estudio de extensión es similar al utilizado en otros LZM y al de otros LNH de bajo riesgo:**

- Incluye estudio de los parámetros hemocitométricos y bioquímicos habituales, el estudio inmunofenotípico de la SP, IG séricas e inmunofijación,  $\beta$ 2-microglobulina, test de Coombs, estudio

de autoinmunidad (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, antitiroideos, anti-SSA, anti-SSB) y serologías virales (VHB, VHC y VIH). Si VHC+, realizar identificación del genotipo del virus y carga viral

- ❑ Biopsia de MO con inmunofenotipo e inmunohistoquímica
- ❑ No se recomienda realizar de rutina una PET. Se debería plantear cuando se sospecha transformación

### 3.5. FACTORES PRONÓSTICOS

El impacto pronóstico de factores clínicos y moleculares en el LZME no ha sido consistente debido a la naturaleza retrospectiva de estos estudios, la heterogeneidad de los tratamientos empleados y la inclusión de un número pequeño de pacientes. Entre los **factores clínicos adversos** referidos están la edad superior a 60 años, leucocitosis superior a  $20-30 \times 10^9/L$ , linfocitosis superior a  $4 \times 10^9/L$ , trombocitopenia por debajo de  $100 \times 10^9/L$ , anemia, elevación de la  $\beta 2$ -microglobulina, hipoalbuminemia, la presencia de un pico monoclonal, manifestaciones autoinmunes, afectación extranodal y la infiltración difusa medular.<sup>36-38,42,47,48</sup> Entre los **factores biológicos** se ha descrito el impacto desfavorable de la ausencia de mutaciones somáticas de IgVH y la presencia de mutaciones de los genes *NOTCH2* y *TP53*, mientras que las mutaciones de *MYD88* serían un factor favorable pero tampoco han sido consistentes,<sup>11,38,49-53</sup> y tampoco se ha confirmado el efecto negativo de la delección 7q-.<sup>10,54</sup>

Los índices pronósticos como el IPI y el FLIPI no son adecuados en el LZME. El grupo italiano IIL (*Intergruppo Italiano de Linfomi*) propuso un sistema pronóstico específico para LZME que incluía 3 variables (hemoglobina  $<12$  g/dl, albúmina  $<3,5$  g/dl y elevación de LDH), que no ha podido ser validado por el *Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group* (SMZLSG).<sup>55</sup> Este grupo ha mostrado que la intensidad de la anemia, de la trombocitopenia y de la elevación de la LDH, así como la presencia de adenopatías fuera de los hilios esplénico y hepático, permitía obtener un índice pronóstico que separaba a los pacientes en tres grupos de riesgo con diferencia significativa en la supervivencia. Este sistema, que se designó **HPLL/ABC** (Hemoglobina, Plaquetas, LDH, Linfadenopatía extrahiliar), permitía una mejor discriminación y eficacia que el score del IIL, aunque su aplicación requería una fórmula que complica su utilización práctica. Para solucionar este problema se desarrolló el sistema **HPLLs/ABC simplificado** utilizando puntos de corte, que da un punto a cada una de las variables (hemoglobina  $<9,5$  g/dl, plaquetas  $<80 \times 10^9/L$ , elevación de LDH y presencia de adenopatías extrahiliares) para así poder aplicarlo a la práctica clínica. La presencia de 0, 1-2 o 3-4 variables identifica 3 grupos de riesgo con supervivencia significativamente diferente (**Tabla 2**),<sup>39</sup> con tan sólo una pérdida de exactitud del 9% con respecto al HPLL/ABC inicial. Este sistema ha sido validado por un grupo independiente.<sup>56</sup>

## 3.6. TRATAMIENTO

### 3.6.1. CRITERIOS DE TRATAMIENTO

**No hay criterios definitivos para la decisión de iniciar tratamiento.** En pacientes asintomáticos con citopenias y esplenomegalia moderada se puede adoptar una actitud de seguimiento sin intervención terapéutica, al igual que se recomienda en la LLC y otros linfomas indolentes.

El tratamiento está indicado en pacientes con citopenias significativas y/o progresivas, síntomas derivados del crecimiento de la esplenomegalia, adenopatías significativas en progresión y complicaciones inmunológicas con manifestaciones clínicas importantes que no se pueden manejar con tratamiento convencional. La presencia de un test de Coombs directo positivo en ausencia de hemólisis activa no es criterio de tratamiento. La hemólisis activa o la trombocitopenia autoinmune deben tratarse inicialmente con esteroides, aunque el rituximab también puede ser eficaz.

### 3.6.2. OPCIONES DE TRATAMIENTO

La baja frecuencia del LZME, la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas y biológicas y los escasos estudios clínicos prospectivos y/o randomizados determinan que no haya recomendaciones con un elevado nivel de evidencia para el tratamiento óptimo para estos pacientes.

- ❑ **Tratamiento en los casos asociados al VHC:** muchos pacientes con LZME e infección activa por el VHC respondían al tratamiento antiviral con interferón/ribavirina.<sup>31,34,57</sup> Los nuevos tratamientos frente al VHC con análogos de nucleósidos (sin interferón ni ribavirina) han demostrado mayor eficacia en la erradicación del VHC y excelentes resultados en la regresión del linfoma en una mayoría de LZM (73%), y también en otros subtipos de LNH después de negativizar la replicación viral.<sup>34</sup> Este tratamiento es la primera opción en los casos de LZM (LZME y LZMN) asociados a VHC.<sup>34,58</sup>
- ❑ **Esplenectomía:** la esplenectomía es el tratamiento clásico inicial. Es eficaz y obtiene respuestas, todas ellas parciales, en el 75-95% de los pacientes, así como una supervivencia libre de progresión (SLP) a los 4/5 años de alrededor del 80% (**Tabla 3**).<sup>36,37,59-65</sup> La esplenectomía es eficaz porque elimina masa tumoral y mejora las citopenias al desaparecer el hiperesplenismo, pero es exclusivamente un tratamiento sintomático: simplemente reduce la masa, pero no tiene efecto sobre la enfermedad en MO ni erradica la población clonal. Además, tiene inconvenientes como complicaciones quirúrgicas en el 4-10% de los pacientes. En un estudio quirúrgico prospectivo, aunque la esplenectomía consiguió control de las citopenias en el 80% de los casos, el 44,2% presentaron progresión de la enfermedad en 2 años; además, ocurrieron complicaciones superiores a grado 2 en el 32%, sobre todo hemorragia (que requirió transfusión el 30% de las ocasiones) y otras complicaciones médicas en el 10% (sobre todo pulmonares). Un hallazgo importante fue que las complicaciones estaban directamente relacionadas con el progresivo tamaño y peso del bazo,<sup>65</sup> lo que rebate el argumento sustentado por algunos autores de que la cirugía está indicada para bazos de gran tamaño. Existe también un aumento del riesgo de infecciones a medio-largo plazo, y hasta un 54% de los pacientes con LZME esplenectomizados fallecen por causas relacionadas con el linfoma.<sup>66</sup> Varios estudios retrospectivos han comparado la eficacia de la esplenectomía frente al rituximab solo o

en combinación con quimioterapia, pero al tratarse de poblaciones muy diferentes de pacientes no se pueden extraer conclusiones sólidas. Sin embargo, en pacientes de bajo riesgo quirúrgico puede todavía ser una opción terapéutica en ocasiones seleccionadas. Antes de la esplenectomía se recomienda vacunación frente al neumococo, meningococo y *Haemophilus*, a ser posible unas 4 semanas antes del procedimiento.

- **Quimioterapia, inmunoterapia (rituximab) e inmunoquimioterapia:** la experiencia inicial con quimioterapia demostró que la respuesta a alquilantes es subóptima y hay consenso en que no se deben utilizar.<sup>6,38</sup> Varios estudios retrospectivos en la década de los 90, aunque con pequeño número de pacientes, documentaron respuestas a los análogos de las purinas, fludarabina,<sup>67,68</sup> cladribina<sup>69</sup> y pentostatina,<sup>70</sup> con tasas de respuestas globales (TRG) y completas alrededor del 54-100% y 12-20%, respectivamente.

Otros estudios retrospectivos han documentado muy buenas tasas de respuestas al rituximab, asociado o no a quimioterapia. Rituximab como agente único consigue RG alrededor del 88-100%, RC del 31-90% y una SLP a los 3-5 años del 60-86% (**Tabla 4**).<sup>61,71-74</sup> Los beneficios del tratamiento con rituximab son la rapidez en alcanzar la respuesta en 1-2 meses,<sup>75</sup> su toxicidad escasa, el efecto sobre la población clonal y que se traduce en una alta proporción de RC alcanzadas.

En varios estudios retrospectivos se ha evaluado el tratamiento con rituximab en combinación con diversos tipos de quimioterapia con agentes alquilantes o análogos de purina, y se alcanzan unas RG del 83-100%, RC del 17-100% y SLP del 71-100% (**Tabla 5**).<sup>61,74,76-80</sup>

La combinación de rituximab con bendamustina (RB) en el tratamiento de primera línea del LZME mostró en un estudio retrospectivo una elevada actividad con RG del 96% y RC del 86%,<sup>81,82</sup> y el ensayo clínico prospectivo de fase 2 "BRISMA/IELSG36" demostró que la combinación RB (4 o 6 ciclos en función de la respuesta tras el tercer ciclo) obtiene una RG del 91%, RC del 61% y SLP del 90% a los 3 años, aunque con una toxicidad significativa que condiciona que un 20% de los pacientes no logre finalizar el tratamiento inicialmente previsto.<sup>83</sup>

El papel del mantenimiento con rituximab no está bien establecido en el LZME. Según un estudio retrospectivo, el mantenimiento con rituximab durante 1 año consigue prolongar la SLP frente a los pacientes que no recibieron mantenimiento (84% frente al 36% a los 5 años).<sup>72,75</sup> Sin embargo, existe el riesgo añadido de infecciones u otras complicaciones del mantenimiento, y por consiguiente no hay consenso en esta opción, más aún considerando que el retratamiento con rituximab en las recaídas es también eficaz. No hay ninguna ventaja en prolongar el mantenimiento con rituximab hasta dos años y no está recomendado.

En conclusión, **todos estos datos apuntan que el tratamiento con rituximab es el tratamiento de elección como primera línea;** es rápido y efectivo, actúa sobre la población tumoral y tiene menos complicaciones que la esplenectomía o la quimioterapia. No está todavía definido si es mejor o no asociarlo con quimioterapia, considerando un balance entre eficacia y toxicidad. Los

resultados de los diferentes estudios indican que la adición de quimioterapia a rituximab no mejora sustancialmente los resultados pero sí aumenta la toxicidad, aunque hay que tener en cuenta que los estudios son en su mayoría retrospectivos y no adaptan la intensidad de tratamiento a la extensión o agresividad del linfoma, lo que determina que no se puedan sacar conclusiones firmes.

La existencia de un sistema pronóstico como el HPLLs/ABC permitiría valorar la posibilidad de adaptar el tratamiento al riesgo, para ver si este sistema puede ser predictivo además de pronóstico, pero todavía no hay datos maduros para sacar conclusiones definitivas.

Hay también un grupo de pacientes que no tienen citopenias significativas, pero sus síntomas fundamentales se derivan de la propia esplenomegalia, bien por su tamaño voluminoso bien por el ocasional crecimiento rápido, y pueden condicionar dolor o síntomas de ocupación en hipocondrio izquierdo; en estos casos, también está indicado iniciar tratamiento. Los datos comentados más arriba acerca de las complicaciones de la esplenectomía indican que en estos casos la mejor opción de tratamiento es rituximab.

### 3.7. CRITERIOS Y VALORACIÓN DE RESPUESTA

Los criterios de respuesta al tratamiento **están expuestos en el documento de consenso del SMZLSG.**<sup>6</sup> Para los pacientes tratados con esplenectomía se requiere la mejoría de al menos el 50% de las citopenias y de la infiltración medular, y reducción o estabilización de la linfocitosis. Cuando se utilizan otros tratamientos (rituximab, quimioterapia), la RC requiere la desaparición de las visceromegalias (y adenopatías si las hay), normalización de las citopenias, con hemoglobina >12 g/dl, plaquetas >100 x 10<sup>9</sup>/L, neutrófilos >1,5 x 10<sup>9</sup>/L, desaparición de la población clonal circulante y de la infiltración de la MO. La RP requiere la reducción de al menos un 50% de la población clonal circulante y de la infiltración medular y las citopenias.

La valoración inicial se realizará a las 6-8 semanas de completar el tratamiento mediante exploración física, hemograma, frotis e inmunofenotipo de SP, bioquímica, inmunoglobulinas y reevaluación de las alteraciones previas. La esplenomegalia, hepatomegalia o adenopatías se evaluarán mediante TAC (o ecografía). No se debe utilizar la PET en la evaluación de la respuesta. La biopsia de MO sería necesaria para documentar con precisión la respuesta al tratamiento en este compartimento, aunque este procedimiento es académico y puede obviarse en los casos en los que se constata desaparición de la población clonal en SP. Si la respuesta ha sido RC o RP, el seguimiento posterior se realizará cada 3 meses durante el primer año y posteriormente cada 6 meses mediante exploración física y analítica. No es necesario realizar TAC de manera secuencial durante el seguimiento, y solo debe considerarse cuando exista alguna sospecha de progresión.

### 3.8. RECOMENDACIONES EN EL MANEJO TERAPÉUTICO

Ya se ha comentado que el tratamiento inicial de los casos asociados a VHC debe ser el tratamiento con antivirales de última generación. En caso de ausencia de respuesta se pueden seguir las recomendaciones para los casos no asociados a VHC. La adición de rituximab al tratamiento antiviral puede ser útil en los casos en los que se encuentren crioglobulinas.

Basándose en el estadiaje y el sistema de puntuación HPLLs/ABC, los pacientes se pueden estratificar en 3 grupos de riesgo y se puede intentar adaptar el tratamiento a la masa y al comportamiento tumoral.

#### **Grupo A. Pacientes de riesgo bajo: 0 puntos.**

- ❑ Los pacientes de riesgo bajo y asintomáticos (ausencia de síntomas B, ausencia de citopenias o citopenias leves, esplenomegalia no voluminosa y no progresiva), no requieren tratamiento
- ❑ Observación y seguimiento periódico cada 4-6 meses
- ❑ Algunos pacientes con bazo voluminoso o con crecimiento rápido pueden tener síntomas locales, pero no citopenias significativas que permitan utilizar el sistema HPLLs/ABC y estratificarlos en el grupo A de bajo riesgo; a pesar de ello, los síntomas locales son una indicación de tratamiento, preferiblemente rituximab

#### **Grupo B. Pacientes de riesgo intermedio: 1-2 puntos.**

- ❑ Rituximab en monoterapia, administrado semanalmente en cuatro dosis estándar de 375 mg/m<sup>2</sup>. Si el recuento linfocitario es elevado (>50 x 10<sup>9</sup>/l) se recomienda administrar la primera dosis de rituximab en dos días. Se realizará evaluación a las 6-8 semanas. Si se documenta una RC no se requiere más tratamiento, y si hay solo RP se administrarán 2-4 dosis adicionales. No hay indicación clara para utilizar el tratamiento de mantenimiento sistemático frente al retratamiento en el momento de la eventual recaída
- ❑ No hay datos que sostengan que la combinación de rituximab con quimioterapia proporcione mejores resultados
- ❑ Esplenectomía: estas guías no recomiendan la esplenectomía como tratamiento inicial del LZME. Se puede considerar en caso de no alcanzar una respuesta adecuada con otros tratamientos o para paliar las citopenias por hiperesplenismo si no se pueden administrar otros tratamientos

#### **Grupo C. Pacientes de riesgo alto: 3-4 puntos.**

- ❑ La aproximación empírica sugeriría el tratamiento combinado de rituximab con quimioterapia, al tratarse de pacientes con mayor masa tumoral y una clínica más agresiva, pero no hay evidencia que confirme que los resultados puedan ser mejores que el tratamiento con solo rituximab. La combinación RB con un esquema adaptado a la respuesta tras el tercer ciclo es muy activa en el tratamiento de primera línea del LZME, pero no está libre de toxicidad. Otras opciones de rituximab y quimioterapia (CVP, fludarabina, cladribina) son razonables, siempre que se limite la intensidad de dosis de los análogos de las purinas. La combinación con CHOP no se recomienda a menos que haya evidencia o alta sospecha de transformación a un LBDCG. En pacientes frágiles se pueden adoptar las recomendaciones del grupo B
- ❑ No se recomienda rituximab de mantenimiento

### RECOMENDACIONES:

1. No se recomienda la esplenectomía para la primera línea de tratamiento. Sí puede utilizarse en caso de persistencia de citopenias o síntomas locales después del tratamiento con rituximab (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)
2. En pacientes con infección activa por VHC se realizará tratamiento con los nuevos agentes antivirales (**recomendación grado 1, nivel de evidencia B**)
3. Los pacientes del grupo A y asintomáticos no requieren tratamiento (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)
4. Los pacientes del grupo A con síntomas dominantes y significativos derivados del volumen de la esplenomegalia o de su crecimiento rápido también deben tratarse, siguiendo la recomendación del grupo B (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)
5. En los pacientes del grupo B, el tratamiento con rituximab es la mejor opción. No se han demostrado ventajas de combinarlo con quimioterapia, que sí condiciona mayor toxicidad (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)
6. En el Grupo C no está claramente definida la mejor opción; rituximab o rituximab con quimioterapia son una opción, y tampoco está definida la mejor combinación posible (**recomendación grado 2, nivel de evidencia C**)

**Tabla 2:** Estratificación pronóstica de LZME del sistema HPLLs/ABC.

VARIABLES DESFAVORABLES (CADA VARIABLE CONFIERE UN PUNTO)

- ♦ Hemoglobina <9,5 g/dl
- ♦ Plaquetas <80 x 10<sup>9</sup>/l
- ♦ LDH elevada por encima de las cifras normales
- ♦ Afectación ganglionar, excluyéndose ganglios del hilio esplénico y hepático

Grupo de riesgo HPLLs/ABC	Número de factores	Supervivencia a los 5 años
Bajo	0	94%
Intermedio	1-2	78%
Alto	3-4	69%

**Tabla 3:** Respuesta, SLP y SG en LZME tratados con esplenectomía.

Referencia	Número pacientes	Respuesta global	DR, SLP	SG	Mortalidad relacionada con cirugía
Mulligan, 1991	20	95%	Mediana DR 4 años	ND	1
Troussard, 1996	28	75%	ND	71% (5 años)	1
Chacon, 2002	60 <sup>a</sup>	93,3%	Mediana SLP 40 meses	65% (5 años)	
Thieblemont, 2002	48 <sup>b</sup>	100%	SLP 48% (5 años)		
Parry-Jones, 2003	33	ND	ND	95% (10 años) (MRL)	
Iannitto, 2004	21	91%	Mediana DR 4 años		
Tsimberidou, 2006	10	60%	SLP 80% (3 años)	89% (3 años)	0
Olszewski, 2014	227 <sup>c</sup>			86,7% (3 años) (MRL)	
Kalpadakis, 2013	27	85%	SLP 58% (5 años)	77% (5 años)	1
Lenglet, 2014	100	97%	SLP 61% (5 años)	84% (5 años)	0
Xing, 2015	52 <sup>d</sup>		SLP 39% (10 años)	61% (10 años)	0
Pata, 2017	43	90%	SLP 35% (5 años) y 13% (10 años)	75% (5 años) 53% (10 años)	1

<sup>a</sup>Esplenectomía solamente en 29 pacientes

<sup>b</sup>Esplenectomía solamente en 25 pacientes

<sup>c</sup>68% de los pacientes tratados con esplenectomía frente a 32% tratados con rituximab o inmunoterapia. No hubo diferencias en supervivencia relacionada con el linfoma

<sup>d</sup>Esplenectomía solamente en 42 pacientes

DR: duración de respuesta; MRL: mortalidad relacionada con linfoma; ND: no documentado; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

**Tabla 4:** Respuesta y supervivencia de LZME tratados con rituximab.

Autor	Número de pacientes	Respuesta global	RC/RCu	SLP (años)	SG (años)
Bennett	11	91%	73%	60% (4 años)	81% (6,4 años)
Tsimberidou	25	88%	31%	86% (3 años)	95% (3 años)
Kalpadakis	58	95%	71%	73% (5 años)	92% (5 años)
Else	10	100%	90%	89% (3 años)	98% (3 años)
Kalpadakis	108	92%	65%	64% (10 años)	85% (10 años)

RC/RCu: respuesta completa/respuesta completa no confirmada; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

**Tabla 5: Respuesta y supervivencia de LZME tratados con rituximab y quimioterapia.**

Autor, año	Número de pacientes	Quimioterapia	Respuesta global	RC/RCu	SLP (años)	SG (años)
Arcaini, 2004	3	CV	100%	ND	100% (1,3 años)	100% (1,3 años)
Brown, 2009	26*	F	85%	54%	79,5% (3 años)	87,4% (3 años)
Tsimberidou, 2006	6	FC (5), FMD (1)	83%	34%	66% (4 años)	100% (3 años)
Orciulo, 2010	16	CDA	100%	75%	ND	ND
Cervetti, 2013	47	CDA	87%	62%	80% (5 años)	86% (5 años)
Else, 2012	33	F, FC, CVP, CHOP	100%	79%	79% (3 años)	98% (3 años)
Iannitto, 2015	59	COMP	84%		54% (6 años)	72% (6 años)
Iannitto, 2011	6	Bendamustina	100%	66%	ND	ND
Cervetti, 2017	30	Ciclofosfamida (oral)	87%	70%	20 meses (mediana)	ND
Castelli, 2018	70	Bendamustina	96%	86%	18 meses (mediana)	ND
Iannitto, 2018	78	Bendamustina	91%	74%	90% (3 años)	96% (3 años)

\*Incluyó 4 LZME, 14 LZMN y 8 LMALT.

**CDA:** clorodeoxiadenosina; **CHOP:** ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona; **COMP:** ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina liposomal no pegilada, prednisolona; **CV:** ciclofosfamida, vincristina; **CVP:** ciclofosfamida, vincristina, prednisolona; **F:** fludarabina; **FC:** fludarabina, ciclofosfamida; **FMD:** fludarabina, mitoxantrona, dexametasona; **ND:** no documentado; **RC/RCu:** respuesta completa/respuesta completa no confirmada; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión.

## 4. LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL TIPO MALT

### 4.1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los **LMALT** son el **subtipo más frecuente de LZM, y representan aproximadamente el 70% de casos.**<sup>84</sup> Estos linfomas se originan en localizaciones que en condiciones normales están desprovistas de tejido linfoide, pero que aparece con acumulación de células B y formación de folículos linfoides reactivos en respuesta a infecciones crónicas o procesos inflamatorios. Entre las infecciones destacan *H. pylori* y *Helicobacter heilmannii* en el estómago, *Borrelia burgdorferi* en la piel, *C. psittaci* en anexos oculares, *Campylobacter jejuni* en el intestino delgado y *Achromobacter xylosoxidans* en el pulmón.<sup>85-88</sup> También se ha descrito la asociación con el VHC.<sup>89</sup> Entre las enfermedades autoinmunes destacan el síndrome de Sjögren en linfomas de glándulas salivales o de pulmón, la tiroiditis crónica de Hashimoto en linfomas de tiroides o la neumonitis intersticial linfoide en linfomas pulmonares. La heterogeneidad etiológica depende de las localizaciones anatómicas, probablemente influenciada por características intrínsecas genéticas/moleculares o factores geográficos y exposiciones medioambientales.

La incidencia de los LMALT (igual que otros subtipos de LZM) ha aumentado en las últimas dos décadas (posiblemente debido a un mejor diagnóstico patológico),<sup>41</sup> y por otro lado se ha observado un descenso en la incidencia de LMALT asociados a *H. pylori*, como consecuencia de tratamientos de erradicación intencionados o accidentales.<sup>90</sup>

### 4.2. CLÍNICA

Ante la sospecha diagnóstica de un posible LMALT, se recomienda que las biopsias sean revisadas y confirmadas por un hematopatólogo experto. La edad media a la presentación se sitúa alrededor de los 60-65 años, y en general no hay predilección de sexo (aunque en alguna localización sí la hay, como en los LMALT de glándula salival que suelen afectar predominantemente a mujeres). Los LMALT pueden surgir en cualquier localización extraganglionar y, por tanto, las características clínicas a la presentación varían dependiendo de la localización primaria del linfoma. Aproximadamente, la mitad de los casos aparecen en el tracto gastrointestinal (la gran mayoría en el estómago) y la otra mitad en otras localizaciones extraganglionares: anexos oculares, pulmón, glándulas salivales, piel, etc.<sup>91-94</sup>

La mayor proporción de los pacientes presenta enfermedad localizada (70-80%), y son infrecuentes la presencia de síntomas B y la afectación de SP. Hasta en un 35% de los pacientes se puede detectar un componente monoclonal. Aunque la afectación de la MO es rara (<15%, y más frecuente en los extragástricos), hasta el 25-50% de los LMALT extragástricos pueden presentarse con enfermedad diseminada, si bien estas cifras varían en función de las pruebas realizadas en el estudio de extensión.

### 4.3. ESTUDIO DE EXTENSIÓN

El estudio de extensión de los LMALT debe incluir las pruebas estándar para otros LNH, y además algunos estudios específicos adicionales en función de su localización específica (**Tabla 6**). Es esencial realizar una detallada historia clínica que recoja antecedentes de posibles infecciones y enfermedades autoinmunes, y el examen físico debe incluir además de las regiones ganglionares, áreas de los ojos, el oído y la garganta, y la evaluación del bazo y el hígado.

En el LMALT gástrico, la presencia de infección por *H. pylori* debe investigarse por observación directa o inmunohistoquímica en las muestras de biopsia, prueba de aliento con urea, la identificación de antígeno en heces o bien con serología (aunque una serología positiva no indica enfermedad activa).

Se debe realizar una endoscopia gástrica con toma de múltiples biopsias en zonas macroscópicamente afectas y en zonas aparentemente sanas (mapeo gástrico), ya que la extensión de la enfermedad microscópica puede ser mayor de lo aparente. La realización de una ecoendoscopia gástrica es muy conveniente y permite la valoración de la profundidad de la infiltración de la pared gástrica y de los ganglios linfáticos regionales, lo que permite una mejor estadificación inicial. Actualmente se utilizan sistemas para el estadiaje más precisos que el Ann Arbor para los linfomas gástricos (**Tabla 7**).

Las pruebas de imagen deben de incluir un TC cérvico-toraco-abdomino-pélvico en todos los pacientes, y en aquellos con localizaciones particulares como los LMALT de órbita o glándulas salivales, la RM puede aportar una mayor definición.

El papel de la PET presenta controversia, porque los LZM tienen poca avidéz para  $^{18}\text{F}$ -FDG y por la gran variabilidad de avidéz por  $^{18}\text{F}$ -FDG dependiente de la localización primaria del linfoma. Por ello, la PET no se recomienda de manera rutinaria para la práctica diaria, pero puede ser útil cuando se planifica un tratamiento localizado exclusivamente, cuando hay sospecha de transformación y para guiar las decisiones sobre hacia qué área dirigir las biopsias.<sup>95</sup> La biopsia de MO está recomendada, especialmente en los no-gástricos y en aquellos que van a realizar un tratamiento local.

También se deben incluir las serologías para los virus VHC, VHB y VIH, ya sea por aspectos concernientes al tratamiento específico o bien para adecuar la profilaxis según el tratamiento realizado.

### 4.4. FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico de los pacientes con LMALT es excelente, independientemente del lugar de origen y modalidad de tratamiento, y de hecho se ha confirmado la mejoría de la SG en las últimas décadas. A partir del estudio IELSG-19, el *International Extranodal Lymphoma Study Group* ha desarrollado un índice pronóstico específico para LMALT denominado **MALT-IP**<sup>96</sup>, que incluye 3 parámetros clínicos (edad  $\geq 70$  años, Ann Arbor estadio III o IV y LDH elevada) y permite la discriminación de 3 grupos de pacientes con riesgo bajo, intermedio y alto (correspondientes a la presencia de 0, 1 o  $\geq 2$  de estos factores, respectivamente). La

supervivencia libre de acontecimientos (SLA) a los 5 años en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto es del 70%, 56% y 29%, respectivamente. El MALT-IPI también discrimina SLP y su utilidad se mantiene en los linfomas gástricos y extragástricos. Este índice ha sido validado externamente y también en la serie de GELTAMO.<sup>97</sup>

## 4.5. TRATAMIENTO

### 4.5.1. CRITERIOS DE TRATAMIENTO

Los pacientes con LMALT se tratan una vez realizado el diagnóstico y el estudio de extensión ya que, a diferencia de otros linfomas indolentes, tienen elevadas posibilidades de curación. Excepcionalmente, en algunos pacientes asintomáticos se podría plantear una actitud de seguimiento sin intervención terapéutica.

### 4.5.2. OPCIONES DE TRATAMIENTO

#### **Tratamiento dirigido a la causa desencadenante: tratamiento con antibióticos.**

Todos los LMALT gástricos asociados con infección por *H. pylori*, independientemente del estadio y del grado histológico, deben realizar tratamiento erradicador durante 10-14 días. El tratamiento de la infección por *H. pylori* se ha actualizado recientemente debido al aumento de las resistencias antibióticas. En áreas con resistencias a claritromicina superiores al 15%, como España, se debe abandonar la triple terapia clásica (omeprazol, claritromicina y amoxicilina) y se deben utilizar pautas cuádruples, buscando mayores porcentajes de erradicación. En primera línea se recomienda una pauta cuádruple sin bismuto (inhibidor de bomba de protones [IBP], claritromicina, amoxicilina y metronidazol) durante 14 días, o bien una pauta cuádruple concomitante con bismuto (IBP, bismuto, metronidazol y tetraciclina) durante 10 días. Si tras la primera línea no se consigue la erradicación, se deben aplicar tratamientos alternativos (**Tabla 8**).<sup>98</sup>

El tratamiento de erradicación del *H. pylori* puede lograr la RC del linfoma en el 60-90% de los pacientes, y depende de factores como la profundidad de la infiltración de la pared gástrica (a mayor penetración, menor probabilidad de respuesta) o la presencia de la translocación t(11;18)q21;q21 (los hace refractarios a la erradicación con antibióticos). La respuesta se puede constatar con una media de 2-6 meses, aunque no es infrecuente observar respuestas más tardías hasta después de un año desde la erradicación.<sup>3,99,100</sup> Por tanto, en pacientes sin lesiones macroscópicas en la endoscopia (que pudieran condicionar riesgo de hemorragia) tras erradicación de *H. pylori* pero con linfoma residual solo a nivel histológico, se recomienda esperar al menos 12 meses antes de comenzar otro tratamiento e incluso, dependiendo de la situación de cada paciente, retrasarlo aún más, porque hay casos que alcanzan respuestas muy tardías incluso después de dos años del tratamiento.

En los LMALT gástricos en los que no se puede demostrar infección por *H. pylori* se recomienda realizar tratamiento de erradicación como primera medida si la situación clínica lo permite, ya que un número variable de pacientes pueden lograr respuestas, aunque en proporción muy variable en los diferentes estudios (0-83%). Solo si no hay respuesta eficaz o es clínicamente necesario se recomienda empezar un tratamiento alternativo (radioterapia o IQT).

El tratamiento con antibióticos en el LMALT extragástrico es muy atractivo, pero poco útil en la mayoría de los casos. Aunque hay casos descritos de regresiones de LMALT extragástricos tras erradicación de *H. pylori*, este tratamiento no se recomienda fuera de ensayos clínicos.

En LMALT de anexos oculares, el tratamiento con doxiciclina ha demostrado actividad con unas respuestas globales del 65% en estadio I, siendo estas mayores en aquellos casos en los que la *Chlamydia* fue erradicada. Sin embargo, estos resultados no han sido reproducidos, y además hay que tener en cuenta las diferencias geográficas en la asociación de la infección por *Chlamydia* con estos linfomas.<sup>101</sup>

En pacientes asociados a VHC, al igual que se ha comentado en el LZME, y basándonos en estudios históricos con tratamiento con interferón y ribavirina de LMALT que consiguió la regresión del linfoma en diferentes localizaciones,<sup>102,103</sup> el tratamiento de primera línea debe ser con los nuevos antivirales (sin interferón), que han demostrado una mayor eficacia frente al virus y un perfil de seguridad más favorable. Solo se deben utilizar otros tratamientos (como en los pacientes no asociados a VHC) en caso de fracasar el tratamiento antiviral.

### **Radioterapia (y cirugía).**

Para los pacientes con LMALT gástrico localizado, se han utilizado históricamente la cirugía o la radioterapia. La gastrectomía es un tratamiento del pasado y actualmente no se recomienda, y su función se limita solo a tratar las eventuales complicaciones, como la perforación o la hemorragia, que son raras con los tratamientos actuales.<sup>104</sup> Sin embargo, la cirugía es un tratamiento razonable en algunas localizaciones extraganglionares como la piel, tejido subcutáneo, tiroides y otras.

La radioterapia es una buena opción para los pacientes con enfermedad localizada, ya que ofrece un excelente control local de la enfermedad, especialmente en centros con experiencia. Aunque las dosis y fracciones de radioterapia han variado entre diferentes instituciones, actualmente hay consenso, ya que se ha demostrado claramente que las dosis de radioterapia de 24 Gy son adecuadas en los linfomas indolentes, incluidos los linfomas MALT, sin comprometer el control local del tumor a largo plazo. La radioterapia del estómago y de los ganglios perigástricos es el tratamiento de elección en algunos centros, ya que tiene una baja morbimortalidad, preserva el órgano afectado y tiene un excelente control local de la enfermedad con una baja tasa de recaídas locales.<sup>105,106</sup> La radioterapia en otros LMALT extragástricos también se asocia a una baja morbimortalidad, preserva el órgano afectado y tiene un excelente control local de la enfermedad, pero existe un mayor riesgo de recurrencia del linfoma a distancia, además de una mayor incidencia y toxicidad más delicada en algunas localizaciones específicas (cataratas y xerofalmia en LMALT de anexos oculares o xerostomía en LMALT de glándulas salivales, entre otras).

### **Tratamiento sistémico.**

En general, los LMALT en estadios avanzados se han tratado de acuerdo con los mismos principios que otros LNH indolentes en estadio avanzado. El tratamiento sistémico está generalmente reservado para los pacientes que tienen enfermedad diseminada o enfermedad localizada refractaria o en recaída a los antibióticos, la cirugía o la radioterapia, pero que (en ambos casos) clínicamente requieran tratamiento, y en aquellos con transformación a linfoma agresivo. También es obligatoria la erradicación de *H. pylori*

cuando esté presente, independientemente de la localización o extensión de la enfermedad.

La quimioterapia convencional, sola o en combinación (agentes alquilantes, análogos de nucleósidos de purina, antraciclinas, etc.) ha demostrado actividad en los LMALT gástricos y extragástricos, con tasas de respuesta superiores al 70-90%.<sup>107,108</sup> Los regímenes con antraciclinas son tóxicos, no son adecuados en primera línea, y deben reservarse para los pacientes con transformación histológica. Rituximab como tratamiento único ha demostrado actividad en estudios fase 2 que incluían pacientes con LMALT gástrico o extragástrico, tanto *de novo* como en recaída, pero en una modesta proporción de ellos y con duración limitada.<sup>109</sup> La presencia de la translocación t(11;18) en LMALT gástricos condiciona una baja respuesta a agentes alquilantes, pero no a análogos de purinas o a rituximab. La combinación de rituximab con quimioterapia se ha mostrado como la terapia de elección de los LMALT que requieren tratamiento sistémico. La combinación de rituximab y fludarabina es eficaz en los LMALT,<sup>110</sup> pero se debe considerar su toxicidad hematológica (que obliga a limitar la dosis de fludarabina y el número de ciclos) y el riesgo de mielodisplasia secundaria.<sup>77</sup> La combinación de rituximab con clorambucilo ha demostrado en el estudio aleatorio IELSG-19 mayores tasas de RC y una mejor SLA que clorambucilo o rituximab solos.<sup>111,112</sup> El estudio del grupo GELTAMO con la combinación de rituximab más bendamustina con intensidad de tratamiento adaptada a la respuesta ha demostrado respuestas rápidas en la mayoría de los casos en el tratamiento de primera línea del LMALT (gástricos y extragástricos), con una tasa de RC del 97% y una SLA a 4 años del 88%, que se mantiene después de 7 años de seguimiento. Con esta estrategia adaptada a la respuesta solo el 24% de los pacientes necesitó más de cuatro ciclos de tratamiento, limitando el tiempo de tratamiento a 4 meses, y con un perfil de seguridad muy favorable (a diferencia de otras estrategias con duración más prolongada del tratamiento). Por tanto, la recomendación actual de tratamiento sistémico es la combinación de rituximab con bendamustina o con clorambucilo.<sup>113</sup> Por último, hay esquemas libres de quimioterapia en fase de investigación como la combinación de rituximab más lenalidomida, que ha demostrado actividad prometedora en un estudio de fase 2 con un perfil de toxicidad aceptable.<sup>114</sup> Hay en marcha estudios con nuevos fármacos, inhibidores de BTK, de PI3K, de bcl-2 y del proteasoma, o las nuevas moléculas anti-CD20, con resultados iniciales prometedores pero que no están todavía incorporados a la práctica clínica diaria.

No hay datos que respalden el tratamiento de mantenimiento con rituximab.

Los pacientes con LMALT y transformación a linfoma agresivo, generalmente a LBDCG, deben seguir esquemas de tratamiento específicos para los LBDCG, además de la erradicación de *H. pylori* en el caso de los gástricos. En casos de LBDCG asociados a *H. pylori* y con enfermedad muy limitada, el tratamiento de erradicación puede conseguir RC, pero solo debe hacerse en el contexto de estudios controlados.

### **Evaluación de la respuesta al tratamiento y seguimiento.**

En los LMALT gástricos asociados a *H. pylori* hay que comprobar en primer lugar la erradicación de la infección y posteriormente del linfoma, con una primera endoscopia después de un tiempo suficiente (2-3 meses). A continuación, practicar controles con endoscopias seriadas cada 3-4 meses para descartar la progresión del tumor durante el primer año, y luego dos veces al año durante 2 años para confirmar la regresión histológica del linfoma.<sup>95,98</sup> Posteriormente se recomienda seguimiento a largo plazo con

exploración física y analítica cada 12-18 meses y endoscopias cada 12-18 meses para controlar la evolución de la respuesta, y también por el riesgo incrementado de adenocarcinoma gástrico (seis veces superior al de la población general) y de otros tipos de LNH.<sup>115</sup>

Ocasionalmente, en las biopsias de seguimiento endoscópico se observan infiltrados linfoides sugestivos de recaídas que pueden ser transitorias y tienden a ser autolimitadas, especialmente en ausencia de reinfección por *H. pylori*, y que solo deben considerarse como verdaderas recaídas en caso de persistencia o progresión. Así, en el caso de enfermedad mínima residual persistente pero estable o recidiva histológica sin diseminación distante y/o sin tumor endoscópico macroscópico, se recomienda una actitud conservadora mediante observación mientras no haya progresión ni lesiones macroscópicas de riesgo.<sup>95</sup> Es importante vigilar la eventual reinfección por *H. pylori*, que puede condicionar la reaparición del linfoma, y tratarla precozmente.

En los LMALT extragástricos también hay que realizar un seguimiento a largo plazo tras constatar la regresión del mismo, si bien las exploraciones a realizar y su frecuencia dependerán de la localización primaria del tumor y del tratamiento realizado, ya que hay que recordar que las recidivas son más frecuentes en estos casos.

### **RECOMENDACIONES:**

- 1.** *En el LMALT gástrico, la infección por *H. pylori* debe investigarse con múltiples técnicas: observación directa o inmunohistoquímica en las muestras de biopsia, prueba de aliento con urea, prueba de antígeno en heces o con serología (recomendación grado 1, nivel de evidencia A)*
- 2.** *La realización de una ecoendoscopia gástrica permite la valoración de la profundidad de la infiltración de la pared gástrica y de los ganglios linfáticos regionales, lo que permite una mejor estadificación inicial (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
- 3.** *Todos los LMALT gástricos asociados con infección por *H. pylori*, independientemente del estadio, deben realizar tratamiento erradicador (recomendación grado 1, nivel de evidencia A)*
- 4.** *En LMALT gástrico sin lesiones macroscópicas en la endoscopia tras erradicación de *H. pylori* pero con linfoma residual solo a nivel histológico, se recomienda esperar al menos 12 meses antes de comenzar otro tratamiento (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
- 5.** *En los LMALT asociados al VHC se debe realizar tratamiento con antivirales de última generación (recomendación grado 1, nivel de evidencia B)*
- 6.** *La radioterapia es una buena opción de tratamiento de primera línea para los LMALT localizados (24 Gy), tanto gástricos como extragástricos (recomendación grado 1, nivel de evidencia B)*

7. El tratamiento sistémico se debe reservar para los pacientes con enfermedad diseminada sintomática o progresiva o enfermedad localizada refractaria o en recaída a los antibióticos, la cirugía o la radioterapia (**recomendación grado 1, nivel de evidencia B**)
8. La inmunoterapia con rituximab es superior en SLA y SLP a rituximab en monoterapia o quimioterapia. Tanto las combinaciones de rituximab con bendamustina como con clorambucilo son eficaces y seguras, aunque es más rápida y práctica con bendamustina (**recomendación grado 1, nivel de evidencia B**)
9. No hay datos que respalden el tratamiento de mantenimiento con rituximab (**recomendación grado 2, nivel de evidencia C**)
10. Los pacientes con LMALT y transformación a linfoma agresivo, generalmente a LBDCG, deben seguir esquemas de tratamiento específicos para los LBDCG (**recomendación grado 1, nivel de evidencia B**)
11. En los LMALT gástricos se recomienda seguimiento a largo plazo de la posible reinfección por *H. pylori* y de la aparición de carcinoma gástrico (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)

**Tabla 6:** Exploraciones complementarias en LMALT.

Localización del LMALT	Procedimientos específicos
Estómago	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ EDA</li> <li>◆ Ecoendoscopia gástrica</li> <li>◆ Investigación de HP: histología +/- inmunohistoquímica. Test del aliento o antígeno en heces, y si negativas todas: serología</li> <li>◆ Determinación de la translocación t(11;18)(q21;q21) por FISH o PCR</li> </ul>
Intestino delgado (EIPID)	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Investigación de <i>Campylobacter jejuni</i> en la biopsia tumoral por PCR, IHQ o hibridación <i>in situ</i></li> </ul>
Intestino grueso	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ EDB</li> <li>◆ EDA</li> </ul>
Anexos oculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ RMN de glándulas orbitarias y salivales</li> <li>◆ Examen oftalmológico</li> <li>◆ Investigación de <i>Chlamydia psittaci</i> en la biopsia del tumor y en células mononucleares de sangre periférica por PCR (opcional)</li> </ul>
Glándulas salivales	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Exploración otorrinolaringológica (oído/nariz/garganta)</li> <li>◆ EDA</li> <li>◆ Anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La (descartar síndrome de Sjögren)</li> </ul>
Pulmón	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Broncoscopia (+/- lavado broncoalveolar)</li> <li>◆ EDA</li> </ul>

Localización del LMALT	Procedimientos específicos
Tiroides	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Ecografía de tiroides</li> <li>◆ TAC de cuello</li> <li>◆ Hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos</li> </ul>
Piel	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Investigación de <i>Borrelia burgdorferi</i> en la biopsia del tumor por PCR</li> </ul>
Mama	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Mamografía bilateral +/- ecografía</li> <li>◆ RM (opcional)</li> </ul>

EDA: endoscopia digestiva alta; EDB: endoscopia digestiva baja; FISH: hibridación fluorescente *in situ*; IHQ: inmunohistoquímica; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada.

**Tabla 7: Sistemas de estratificación para linfomas gástricos.**

Ann Arbor por Musshoff/Lugano*	Sistema Paris	Extensión del tumor
I1E I1E	T1m N0 M0 T1sm N0 M0	Mucosa Submucosa
I2E I2E	T2 N0 M0 T3 N0 M0	Muscularis propia, subserosa Serosa
II1E II2E	T1-3 N1 M0 T1-3 N2 M0	Ganglios linfáticos perigástricos Ganglios regionales más distantes
I2E	T4 N0-2 M0	Invasión por contigüidad de órganos vecinos, con o sin ganglios linfáticos abdominales
IIIE	T1-4 N3 M0	Ganglios linfáticos extraabdominales
IV	T1-4 N0-3 M1  B1	Infiltración difusa o diseminada de órganos distantes o extragastrointestinales  Médula ósea afectada

\*El sistema Lugano no contempla el estadio III, que se incluye en el IV.

**Tabla 8:** Tratamiento erradicador para *H. pylori*.

Tratamiento	Fármacos	Duración
Cuádruple concomitante sin bismuto (OCAM)	IBP/12 h Claritromicina 500 mg/12 h Amoxicilina 1 g/12 h Metronidazol 500 mg/12 h	14 días
Cuádruple con bismuto (OBMT)	IBP /12 h Bismuto subcitrate 240 mg/12 h o 120 mg/6 h* Metronidazol 500 mg/8 h Doxiciclina 100 mg/12 h**	10 (14) días
Pylera® + omeprazol	IBP/12 h Bismuto subcitrate potasio 420 mg/6 h Metronidazol 375 mg/6 h Tetraciclina 375 mg/6 h	10 (14) días
Triple con levofloxacino (OLA) con o sin bismuto	IBP/12 h Levofloxacino 500 mg/24 h Amoxicilina 1 g/12 h +/- Bismuto subcitrate 240 mg/12 h	14 días
Triple con rifabutina con o sin bismuto	IBP/12 h Rifabutina 150 mg/12 h Amoxicilina 1 g/12 h +/- Bismuto subcitrate 240 mg/12 h	14 días

IBP: inhibidor de la bomba de protones (p. ej: omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg, esomeprazol 20 mg).

\*Bismuto subcitrate (Gastrodenol® comp. 120 mg).

\*\*Doxiciclina: usada actualmente por problemas de suministro de tetraciclina.

Pylera®: subcitrate de bismuto potasio 140 mg, tetraciclina 125 mg y metronidazol 125 mg en una única cápsula (3 cápsulas que deben tomarse 4 veces al día).

## 5. LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL NODAL

### 5.1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El LZMN se aceptó como entidad específica en la clasificación de la OMS de 2008 y se define en la de 2016 como un **linfoma primario nodal o ganglionar que morfológicamente es igual que la infiltración ganglionar de un LZME, aunque sin la presencia de afectación esplénica o extranodal**. Esta definición pragmática lleva implícito que es un concepto clínico-patológico, y que para el diagnóstico es necesaria una morfología ganglionar determinada y excluir la presencia de un LMALT extranodal (estómago, pulmón, etc.) y de un LZME, con las dificultades que esto conlleva. Por un lado, porque cuando se realiza un estudio de extensión adecuado la diseminación (nodal y extranodal) de un LMALT es relativamente frecuente hasta en un tercio de los pacientes (especialmente los tiroideos o de glándulas salivares),<sup>94</sup> y porque a veces es difícil descartar la posible presencia de un LMALT que no es clínicamente evidente. No hay datos sobre la eventual afectación esplénica en el LZMN, que es muy probable (aunque no demostrada) en los casos con enfermedad no local, y por otro lado tampoco se puede excluir la afectación esplénica solo por ausencia de esplenomegalia en los métodos de imagen (TAC, PET/TAC), excepto cuando hay nódulos que indican la presencia de un linfoma de mayor agresividad histológica. Sin embargo, aunque muy infrecuente, sí que es posible que un LZME no tenga afectación de SP y/o de MO (se pueda o no demostrar) aun en las fases iniciales de la enfermedad. Dada la no especificidad de las características histológicas e inmunofenotípicas del LZMN, algunos marcadores moleculares o su ausencia pueden ayudar a diferenciarlo de otras entidades similares: presencia de 7q31-q32 y mutaciones de *NOTCH2* en LZME, mutación de *MYD88* L265P en el LLP, t(11:14)(q13;q32) en LCM o t(11;18)(q21;q21) y otras mucho menos frecuentes en los LMALT.

EL LZMN es poco frecuente, estimado en un 1,5-1,8% de todas las neoplasias linfoides, y ocurre en el 0,8/100.000 de los adultos.<sup>5</sup> Esta baja frecuencia ha condicionado que toda la información disponible (epidemiológica y clínica) se base en series aisladas, siempre retrospectivas y con pocos pacientes,<sup>21,22,41,116-124</sup> pero al igual que los otros LZM, la mayor capacidad de reconocerlo ha permitido aumentar su frecuencia en los últimos años. La mejor información viene de la base de datos del SEER, que recoge la incidencia del LZMN y sus características clínicas, tratamiento y supervivencia en 18 áreas en EE. UU.<sup>41</sup> En este registro, el LZMN representa el 29,7% de todos los LZM, y se ha detectado un incremento de su incidencia en el periodo 2005-2009. En España, en el Registro Nacional Relinf 2018 del grupo GELTAMO, el 2,9% de casos correspondieron a LZMN.<sup>4</sup>

### 5.2. CLÍNICA

Cuando se integran los datos de las series publicadas,<sup>21,24,124</sup> el LZMN aparece generalmente por encima de los 50-55 años (media de 67,7 en la serie del SEER), con incidencia similar en hombres y mujeres. El cuadro clínico es inespecífico, encontrándose la mayoría de los pacientes asintomáticos; la presentación habitual son adenopatías periféricas (97% de los casos) únicas o múltiples, y frecuentemente laterocervicales (59% de los casos). La afectación de MO y SP es infrecuente, aunque variable entre estudios (MO: 0-6%, SP: 11-24%), si bien muchos de ellos no informan este dato. Se evidencia anemia en el 26%, elevación de LDH en el

30%, elevación de  $\beta$ 2-microglobulina en el 30% y componente monoclonal en el 10-15%, frecuentemente de tipo IgM. Algunos casos de LZMN (al igual que otros subtipos de LZM) están asociados a la infección por VHC, y cuando se ha estudiado esta aparece en el 12% de los pacientes, si bien puede llegar al 20-24% en áreas endémicas como Italia.<sup>125,126</sup> La presentación clínica muestra un estadio Ann Arbor III/IV en el 62%, masa *bulky* en el 19%, ECOG  $\geq 2$  solo en el 14%, y síntomas B en el 13%. Ocurre con mayor frecuencia (como otros LZM) en pacientes con alteraciones autoinmunes (o, a la inversa, se detectan con frecuencia alteraciones inmunes asociadas). La transformación a un LBDCG ocurre en menos del 15% de casos, cuyo diagnóstico requiere la presencia de sábanas de células grandes B.<sup>117,118</sup> En general el LZMN tiene un curso indolente, siendo la causa directa de muerte en solo un 18,3% de los pacientes.<sup>41</sup>

### 5.3. ESTUDIO DE EXTENSIÓN

El estudio de extensión de los LZMN debe incluir las pruebas estándar para otros LNH, comprendiendo determinaciones basales hemocitométricas, bioquímica general, proteínas, inmunoglobulinas, inmunofenotipo en SP y biopsia MO con citología e inmunofenotipo y TAC. Dado que es un tumor con baja avidéz por <sup>18</sup>F-FDG, la PET no se recomienda en la práctica habitual, si bien podría ser útil en casos en que se sospeche transformación a un linfoma agresivo.

Hay que valorar la presencia de virus: VHC, VHB y VIH. También es recomendable un estudio de autoinmunidad (p. ej. estudio de la función tiroidea, que sugiere LMALT del tiroides), y algunos autores recomiendan la realización de un test de aliento para *H. pylori* (cuya positividad puede sugerir la presencia de un LMALT).<sup>127</sup>

### 5.4. FACTORES PRONÓSTICOS

No hay factores pronósticos consistentes porque, como ya se ha comentado, las series incluyen pocos casos, los tratamientos han sido heterogéneos, se valoran diferentes parámetros en las distintas series y, en general, los resultados tienen poca significación estadística. Se han descrito múltiples factores individuales con eventual efecto pronóstico: edad  $>60$  años, sexo masculino, raza, elevación de la LDH, ECOG  $\geq 2$ , estadio III/IV, síntomas B, hemoglobina  $<12$  g/dl y afectación de MO.<sup>21,41,120,124</sup> El IPI desarrollado para los linfomas agresivos es útil para identificar grupos de pacientes con diferente supervivencia, si bien los estudios incluyeron pocos pacientes.<sup>118,120,124</sup>

### 5.5. TRATAMIENTO

No hay datos específicos para iniciar el tratamiento en las guías de consenso de ESMO, y se recomienda seguir los criterios para el linfoma folicular.<sup>127</sup> En las diferentes series publicadas los tratamientos han sido heterogéneos, y como tampoco hay un estándar, también se recomienda seguir los conceptos de tratamiento utilizados para el linfoma folicular.<sup>124,127</sup> Para los pacientes con enfermedad localizada, se

puede considerar radioterapia local a la dosis de 24 Gy. En los casos con enfermedad diseminada con baja masa tumoral y sin progresión, es razonable la estrategia de observación (*watch and wait*).

En la enfermedad diseminada que requiera tratamiento se puede utilizar rituximab solo o con quimioterapia (CVP, bendamustina), evitando tratamientos potencialmente más tóxicos como fludarabina sola o en combinación o antraciclinas.<sup>124</sup> No hay ningún estudio que evalúe que la adición de quimioterapia pueda mejorar los resultados del tratamiento con solo rituximab. La combinación de rituximab con agentes alquilantes (CVP) o análogos de las purinas (F, FC) puede obtener respuestas globales en torno al 85%, aunque con mayor toxicidad con esta última. RB ha mostrado actividad en dos estudios en LMZN (fase 2 y fase 3) con una mediana de SLP en torno a los 5 años y un buen perfil de toxicidad. El mantenimiento con rituximab tras 6 ciclos de RB mejora la SLP (HR: 0,35), pero no hay evidencia de que aumente la SG. La combinación de obinutuzumab y quimioterapia (bendamustina, CVP o CHOP) no obtiene mejores resultados de eficacia que rituximab y quimioterapia. El tratamiento que incluye antraciclinas en primera línea solo se aconseja ante la presencia de transformación.

Al igual que otros LZM, en los LZMN asociados con VHC la primera línea debe ser el tratamiento antiviral que incluya los nuevos fármacos de alta eficacia, que puede condicionar la desaparición del ARN-VHC y la del linfoma en muchos casos.<sup>34,126</sup> Hay algunos resultados iniciales en series que incluyen diferentes subtipos de LZM sobre el uso de los nuevos tratamientos no quimioterápicos en el tratamiento de primera línea, como inhibidores de PI3K, inhibidores de BTK, inhibidores de bcl-2 o modificadores del microambiente (lenalidomida) en los diferentes subtipos de LZM, y aunque hay estudios prospectivos activos, no hay por el momento fundamento para recomendar estos tratamientos para el LZMN en la práctica clínica habitual.<sup>124</sup>

## 5.6. EVOLUCIÓN Y SUPERVIVENCIA

En general el LZMN es un linfoma de curso indolente con supervivencia del 50-60% a los 5 años.<sup>120</sup> En la serie extensa del SEER el LZMN parece tener un pronóstico similar al LZME, pero discretamente peor que el linfoma MALT, con supervivencia específica por linfoma a los 10 años del 67%, 62%, y 84% respectivamente, y una proporción de muertes en relación con el linfoma a 5 años del 18,3%, 16,3% y 8,8%. Sin embargo, el LZMN localizado puede representar una situación aún más indolente con un pronóstico similar al linfoma MALT.<sup>41</sup>

### **RECOMENDACIONES:**

1. Para el diagnóstico de un LZMN es esencial descartar la presencia de un LMALT y también la posibilidad de un LZME (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)
2. El estudio de extensión debe seguir criterios similares al linfoma folicular (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**)

3. No hay factores pronósticos consistentes que se puedan utilizar en la práctica habitual **(recomendación grado 2, nivel de evidencia C)**
4. No hay criterios estándar para iniciar el tratamiento ni para el tipo de tratamiento; en general, debe seguir las líneas del linfoma folicular y otros linfomas indolentes: síntomas o progresión rápida **(recomendación grado 2, nivel de evidencia B)**
5. En pacientes con enfermedad localizada se puede plantear radioterapia local **(recomendación grado 2, nivel de evidencia B)**
6. En pacientes con enfermedad diseminada, asintomáticos y con baja carga tumoral se puede optar por la observación sin tratamiento **(recomendación grado 2, nivel de evidencia B)**
7. En pacientes con enfermedad diseminada sintomática, con alta masa tumoral o progresión rápida, no está definido cuál es el mejor tratamiento, pero rituximab solo o en combinación con quimioterapia (probablemente bendamustina como mejor elección) son opciones terapéuticas razonables **(recomendación grado 2, nivel de evidencia C)**
8. No hay datos para recomendar tratamiento de mantenimiento con rituximab de manera rutinaria **(recomendación grado 2, nivel de evidencia B)**

## 6. TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD

En casos refractarios al tratamiento de primera línea o en recaída tras una respuesta previa, **la estrategia de rescate se decidirá en función de la localización, edad, comorbilidades y tratamiento previo recibido.**

Al igual que en el momento del diagnóstico, también en los pacientes recaídos con pronóstico favorable se puede valorar una aproximación de "esperar y ver". Ante la escasa evidencia científica publicada, la primera opción terapéutica en los casos sintomáticos o que requieran tratamiento debería considerar la participación en un ensayo clínico. Aunque el riesgo de transformación a un linfoma agresivo es bajo, ante una situación de recaída/refractariedad se recomienda volver a biopsiar la(s) lesión(es) tumoral(es). Si se confirma la transformación, el manejo y tratamiento del paciente serán los del LBDCG.

Apenas existen estudios comparativos randomizados publicados que indiquen cuál es el mejor tratamiento en los pacientes con LZM en recaída. En general, el tratamiento en la progresión se basa en regímenes de inmunoterapia, preferiblemente con agentes a los que el paciente no haya estado expuesto previamente.<sup>124</sup>

La radioinmunoterapia con <sup>90</sup>Y-ibritumomab-tiuxetán y también numerosos fármacos administrados en monoterapia o combinados con rituximab han demostrado eficacia en los pacientes con LZM en recaída/refractario.<sup>128</sup> El papel como agente único del <sup>90</sup>Y-ibritumomab-tiuxetán se ha valorado en 2 estudios (retrospectivo con 6 casos<sup>129</sup> y prospectivo con 30<sup>130</sup>). En el primero, todos los pacientes evaluados habían recibido al menos dos líneas de tratamiento y estaban en progresión. La mitad de los pacientes alcanzaron RC al final del tratamiento, otro durante el seguimiento y otro obtuvo una RP.<sup>129</sup> En el segundo estudio se incluyeron pacientes con LMALT extragástrico y gástrico *H. pylori* negativo, previamente sometidos por lo menos a un tratamiento (incluyendo radiación o cirugía). La tasa de RG fue del 90% (RC 77%). La mayoría de los pacientes que alcanzaron RC la mantuvieron durante  $\geq 3$  años.<sup>130</sup> La radioinmunoterapia es por tanto una estrategia de tratamiento eficaz en pacientes con LZM en recaída/refractariedad incluso con enfermedad diseminada, en individuos altamente pretratados y/o quimiorrefractarios.

Bendamustina en monoterapia a dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> dos días cada tres semanas hasta progresión o recaída mostró en linfomas indolentes en recaída/refractarios una tasa de RG del 73% (RC 11%) y una mediana de duración de la respuesta de 16 meses.<sup>131</sup> Posteriormente, la combinación de RB en pacientes con linfomas indolentes en recaída (incluía 6 LZM) demostró una tasa de RG del 90% (RC 60%) y una mediana de SLP de 24 meses (rango, 5 a 44+ meses).<sup>132</sup> Otro estudio con RB en una población similar de pacientes obtuvo una tasa de RG del 92% y una SLP de 23 meses.<sup>133</sup> El estudio randomizado del grupo alemán StiL comparativo entre las combinaciones de fludarabina con RB y con rituximab para pacientes con linfomas indolentes en recaída, y que incluyó un pequeño grupo de pacientes con LZME (n=18), demostró diferencias estadísticamente significativas favorables a la combinación de RB en términos de SLP (34,2 vs. 11,7 meses, con una mediana de seguimiento de 96 meses), con una toxicidad similar entre los dos brazos de tratamiento.<sup>134</sup>

El inhibidor del proteasoma bortezomib ha demostrado actividad en LZM (LZMN y LMALT), logrando tasas de RG del 48-80% en pacientes que progresaron o recayeron a terapias previas.<sup>135-137</sup> La combinación de bortezomib con rituximab en un ensayo aleatorizado entre dos formas de administración de bortezomib (bisemanal vs. semanal) en pacientes con linfomas indolentes recidivantes/refractarios (11 LZM) demostró una actividad similar, con una RG del 49% y del 43%, respectivamente.<sup>138</sup>

El papel terapéutico de la lenalidomida, los nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los agentes dirigidos a la señalización del receptor de células B está en investigación en los linfomas indolentes.<sup>139-142</sup>

La eficacia y seguridad de la lenalidomida en monoterapia ha sido estudiada en un estudio piloto<sup>140</sup> en 18 pacientes con LMALT gástrico *H. pylori* negativo o no respondedores a erradicación antibiótica, o extragástrico o con afectación avanzada. La tasa de RG fue del 61%, con respuestas en un tercio de los pacientes en recaída/refractarios a inmunoterapia. La evidencia de la actividad de lenalidomida en combinación con rituximab en pacientes con LZM en recaída/refractario procede del ensayo clínico AGMT MALT-2. La tasa de control de la enfermedad fue del 97%, y la tasa de RG fue del 80% (RC 54%).<sup>114</sup>

El estudio AUGMENT, un estudio aleatorizado de fase 3 para pacientes con linfoma indolente en recaída o refractariedad pero sensibilidad al rituximab,<sup>143</sup> comparó lenalidomida y rituximab frente a placebo y rituximab en 295 pacientes con LF y 63 pacientes con LZM. La mediana de la SLP con lenalidomida y rituximab fue de 39,4 meses frente a 14,1 meses con placebo y rituximab, mostrando una diferencia significativa. La RG y RC fueron significativamente superiores con lenalidomida y rituximab, aunque estos pacientes presentaron mayor número de efectos adversos (grados 3-4 en el 69% vs. 32%). Se observó mejoría en la SG en el grupo de pacientes con LF pero no en los LZM (aunque este grupo tenía un menor número de pacientes y de eventos). El estudio MAGNIFY evalúa en pacientes con LNH indolente en recaída o refractariedad a rituximab un tratamiento de inducción con lenalidomida y rituximab por 6 ciclos seguido de una aleatorización en los pacientes que responden a mantenimiento con lenalidomida y rituximab o solo rituximab.<sup>144</sup> Los resultados de la fase de inducción muestran unas RG y RC del 73% y 45%, respectivamente, y un tiempo mediano a la respuesta de 2,7 meses. En el grupo específico de LZM (64 pacientes) las RG y RC fueron discretamente inferiores con respecto a los pacientes con LF (65% y 38%, respectivamente). La SLP mediana en este último grupo fue de 38,4 meses. Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, neutropenia, diarrea, náuseas y/o estreñimiento. Estos estudios demuestran que esta opción de tratamiento sin quimioterapia es eficaz, bien tolerada y con una respuesta relativamente rápida en este grupo de linfomas indolentes refractarios o no a rituximab.

El anticuerpo anti-CD20 de tercera generación obinutuzumab también se ha utilizado en este contexto. En el estudio GAUSS se incluyó un pequeño grupo de 11 pacientes con LZM en recaída (6 en la rama de obinutuzumab y 5 en la de rituximab).<sup>140</sup> Aunque no se especificaron los resultados por subtipos histológicos, los pacientes tratados con obinutuzumab mostraron una tasa más alta de RG al final de las primeras 4 administraciones, pero la diferencia entre los dos brazos desapareció durante el mantenimiento. La profundidad de la respuesta fue mejor con obinutuzumab, tanto para pacientes con LF como no folicular, aunque sin ventaja significativa de SLP. En el ensayo fase 3 GADOLIN aleatorizado entre bendamustina en monoterapia y bendamustina con obinutuzumab, seguido de mantenimiento con obinutuzumab, se incluyó

en el análisis por intención de tratar a 413 pacientes con linfoma indolente refractario a rituximab.<sup>145</sup> De ellos, 204 recibieron la combinación (28 LZM) y 209 bendamustina en monoterapia (19 LZM). El objetivo primario del estudio, la SLP, fue significativamente mejor en el grupo de tratamiento combinado con 25,8 meses frente a 14 meses, tras una mediana de seguimiento de 31,8 meses. Además, se observó mejoría significativa de la SG. Estos datos indican que la combinación obinutuzumab y bendamustina seguida de mantenimiento con obinutuzumab es un tratamiento adecuado para los pacientes con refractariedad a rituximab.

Por lo que respecta a los agentes dirigidos a la señalización del receptor de células B, en los estudios en fase I de ibrutinib (inhibidor de BTK) e idelalisib (inhibidor de PI3K delta) se observaron actividades moderadas con ambos fármacos en pacientes con LZM en recaída.<sup>146,147</sup> Posteriormente, en un estudio fase 2 para pacientes con LZM en recaída/refractario y que incluía pacientes con los 3 subtipos de LZM se utilizó ibrutinib en monoterapia (560 mg por vía oral diaria) hasta progresión o toxicidad inaceptable.<sup>142</sup> La RG y RC fueron del 48% y 3%, respectivamente, con una mediana de SLA de 14,2 meses. La progresión de la enfermedad fue la principal razón para la interrupción del tratamiento (32% de los pacientes). Con una mediana de seguimiento de 19,4 meses, el 38% aún permanecía en tratamiento con ibrutinib. A pesar de unas tasas de respuesta parecidas en todos los subtipos, la mediana de SLP fue discretamente diferente: 13,8 meses en LMALT, 19,4 meses en LZME y 8,3 meses en LZMN.

También los primeros estudios con idelalisib demostraron actividad en LZM.<sup>147</sup> Se han comunicado los resultados de los 15 pacientes con LZM en el ensayo de fase 2 de monoterapia con idelalisib en el que uno de ellos alcanzó RC y 6 RP.<sup>148</sup> También, en el estudio de registro de idelalisib para linfomas indolentes recaídos doble refractarios, la RG fue del 47% (RC 7%) y la mediana de SLP fue de 6,6 meses en LZM en recaída/refractarios. Copanlisib, inhibidor de PI3K frente a las isoformas alfa y delta, ha mostrado una RG del 69,9% (RC 13%) en un estudio con 23 pacientes con LZM en recaída/refractario a al menos 2 tratamientos, con un perfil de toxicidad diferente a idelalisib.<sup>149</sup> Actualmente existen otros inhibidores de PI3K en desarrollo.

Los inhibidores de bcl-2 han mostrado una discreta actividad en monoterapia, y hay estudios en combinación en curso. Además, otros agentes inhibidores de vías alteradas en LZM como NOTCH, JAK/STAT, TLR/MYD88 o modificadores epigenéticos, histonas o represores transcripcionales están actualmente en fase de investigación.

El tratamiento con dosis altas de quimioterapia y TAPH suele reservarse para los pacientes con transformación histológica,<sup>150,151</sup> y rara vez se consideraba en pacientes con LZM en recaída o refractarios no transformados.<sup>152</sup> Un reciente estudio retrospectivo y con datos de registro publicado en colaboración por el EBMT *Lymphoma Working Party* y el FIL-GITMO realizado sobre un grupo de 199 pacientes (111 LMALT, 55 LZMN y 33 LZME) observó, con una mediana de seguimiento de 5 años, una incidencia acumulada de recaída/progresión del 38% y una mortalidad sin recidiva del 9%.<sup>153</sup> La SLA y la SG a cinco años fueron del 53% y del 73%, respectivamente. La incidencia acumulada a cinco años de segundas neoplasias fue del 6%. Por tanto, el tratamiento con dosis altas de quimioterapia y TAPH es una opción terapéutica que ha de ser contemplada en la recaída, y no solamente en la enfermedad transformada.

Específicamente en LMALT en recaída/refractarios, principalmente de anexos oculares, se han utilizado dosis altas de claritromicina (2 g al día, 14 días cada 3 semanas x 4 ciclos), que tiene actividad antiproliferativa. La tasa de RG obtenida fue del 52%, y tan solo 2 de los 12 pacientes respondedores recayeron tras 2 años de seguimiento.<sup>154</sup>

Específicamente en LZME en refractariedad o recidiva, de forma empírica el tratamiento también se puede basar en el *score* pronóstico HPLLs/ABC, aunque no hay todavía estudios fiables que lo demuestren. Para los pacientes del grupo A que progresen y que no hubieran recibido tratamiento, se recomienda el correspondiente tratamiento a su grupo de riesgo B o C. En los pacientes del grupo B tratados solo con rituximab, si recaen después de mantener la respuesta más de 12 meses y se mantienen en el grupo B, se puede aplicar de nuevo rituximab (4-6 dosis) y considerar tratamiento de mantenimiento con rituximab (una dosis cada 3 meses, 1 o 2 años). Si la recaída es precoz (inferior a 12 meses) o no responden al tratamiento inicial, se recomienda quimioterapia con o sin rituximab. Si han progresado al grupo C, la opción también es la combinación de rituximab y quimioterapia, según el criterio del investigador. En los pacientes del grupo C, si la recaída se da después de 12 meses se puede intentar el mismo tratamiento previo o cambiar a las otras combinaciones de rituximab y quimioterapia mencionadas. Si el intervalo libre de enfermedad es menor de un año, debe utilizarse quimioterapia diferente a la administrada previamente con o sin rituximab y considerar de manera individualizada mantenimiento con rituximab. Hay que tener presente la posibilidad de utilizar obinotuzumab, radioinmunoterapia, lenalidomida, ibrutinib o inhibidores PI3K, según los datos comentados más arriba. En los pacientes de los grupos B y C que hubieran sido tratados con esplenectomía como primer tratamiento, se recomienda tratamiento con rituximab solo o combinado con quimioterapia siguiendo los criterios que se aplican en el tratamiento de primera línea.

### **RECOMENDACIONES:**

- 1.** *En situación de recaída o refractariedad, valorar siempre la posibilidad de incluir al paciente en un ensayo clínico (recomendación grado 1, nivel de evidencia C)*
- 2.** *Si se documenta transformación histológica a un linfoma de alto grado, el tratamiento deberá corresponder con el de la histología agresiva (recomendación grado 1, nivel de evidencia B)*
- 3.** *En la recaída/refractariedad son recomendables regímenes de inmuoquimioterapia, preferiblemente con agentes a los que el paciente no haya estado expuesto previamente a la progresión. Rituximab y bendamustina y rituximab y lenalidomida son opciones con actividad probada, si bien existen otras opciones posibles (ibrutinib o idelalisib, entre otras) (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
- 4.** *La radioinmunoterapia es una estrategia de tratamiento alternativa a la quimioterapia, eficaz en pacientes con LMZ en recaída/refractariedad (recomendación grado 2, nivel de evidencia C)*

5. *El tratamiento con dosis altas de quimioterapia y TAPH es una opción terapéutica que ha de ser contemplada en la recaída, y no solamente en la enfermedad transformada (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*
6. *No hay datos para recomendar tratamiento de mantenimiento con rituximab de manera rutinaria (recomendación grado 2, nivel de evidencia B)*

## 7. APÉNDICE: SISTEMA GRADE

Para la elaboración de esta guía hemos utilizado la nomenclatura GRADE para evaluar los niveles de evidencia y proporcionar las subsiguientes recomendaciones. El sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) es una herramienta para evaluar la fuerza de las recomendaciones y el nivel de la evidencia de las mismas.

### **FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES**

#### **Fuerte (grado 1):**

Las recomendaciones fuertes (grado 1) se realizan cuando existe la confianza de que los beneficios superan o no superan a los daños o riesgos. Las recomendaciones de grado 1 se pueden aplicar de forma uniforme a la mayoría de los pacientes. Se considera como **"recomendado"**.

#### **Débil (grado 2):**

La magnitud o no del beneficio es menos segura cuando se realiza una recomendación de grado 2. Las recomendaciones de grado 2 requieren una aplicación sensata en cada paciente de forma individual. Se considera como **"sugerido"**.

### **CALIDAD DE LA EVIDENCIA**

La calidad de la evidencia se valora como alta (A), moderada (B) o baja (C). Para poner esto en contexto, es útil considerar la incertidumbre del conocimiento y si más investigación podría cambiar lo que sabemos o nuestra certeza.

#### **(A) Alta:**

Más investigación al respecto no va a modificar nuestra confianza en la estimación del efecto. La evidencia actual se deriva de ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes.

#### **(B) Moderada:**

Más investigación puede modificar nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar dicha estimación. La evidencia actual se deriva de ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes (p. ej. resultados inconsistentes, imprecisión – intervalos de confianza amplios o defectos metodológicos – p. ej. ensayos no ciegos, pérdidas grandes durante el seguimiento, fallo en la adherencia en el análisis de intención de tratar), o evidencia muy fuerte proveniente de estudios observacionales o series de casos (p. ej. estimaciones grandes o muy grandes y consistentes de la magnitud del efecto de un tratamiento o la demostración de un gradiente dosis-respuesta).

#### **(C) Baja:**

Muy probablemente más investigación va a tener un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie nuestra estimación. La evidencia actual proviene de estudios observacionales, series de casos u opiniones.

## 8. REFERENCIAS

1. Isaacson P & Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*. 1983;52:1410-6.
2. Isaacson P & Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer*. 1984;53:2515-24.
3. Wotherspoon AC, *et al*. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* (London, England). 1993;342:575-7.
4. Bastos-Oreiro M, *et al*. RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. *Ann Hematol*. 2020;99:799-808.
5. Swerdlow SH, World Health Organization & International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.
6. Matutes E, *et al*. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia. Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund UK*. 2008;22:487-95.
7. Mollejo M, *et al*. Splenic marginal zone lymphoma: a distinctive type of low-grade B-cell lymphoma. A clinicopathological study of 13 cases. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:1146-57.
8. Mollejo M, *et al*. Nodal and splenic marginal zone B cell lymphomas. *Hematol Oncol*. 2005;23:108-18.
9. Ruiz-Ballesteros E, *et al*. Splenic marginal zone lymphoma: proposal of new diagnostic and prognostic markers identified after tissue and cDNA microarray analysis. *Blood*. 2005;106:1831-8.
10. Salido M, *et al*. Cytogenetic aberrations and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal zone B-cell lymphomas: a multicenter study of the Splenic B-Cell Lymphoma Group. *Blood*. 2010;116:1479-88.
11. Rossi D, *et al*. The coding genome of splenic marginal zone lymphoma: activation of NOTCH2 and other pathways regulating marginal zone development. *J Exp Med*. 2012;209:1537-51.
12. Martínez N, *et al*. Whole-exome sequencing in splenic marginal zone lymphoma reveals mutations in genes involved in marginal zone differentiation. *Leukemia*. 2014;28:1334-40.
13. Jiménez C, *et al*. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2013;27:1722-8.
14. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol*. 1994;25:1020-9.
15. Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18, 57-68.
16. Piris MA, *et al*. Marginal zone lymphoma. *Semin Diagn Pathol*. 2011;28,135-45.
17. Wotherspoon AC. Extranodal and splenic small B-cell lymphoma. *Mod Pathol*. 2013;26:S29-S41.
18. Ferreri AJM, *et al*. Marginal zone lymphomas and infectious agents. *Semin Cancer Biol*. 2013;23,431-40.
19. Suárez, F, *et al*. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood*. 2006;107:3034-44.
20. Thieblemont C, *et al*. Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type. *Semin Cancer Biol*. 2014;24:33-42.
21. Angelopoulou MK, *et al*. Nodal marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:1240-50.
22. Camacho FI, *et al*. Nodal Marginal Zone Lymphoma: A Heterogeneous Tumor. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:762-71.
23. Traverse-Glehen A, *et al*. Nodal marginal zone B-cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Oncology (Williston Park)*. 2012;26:92-9,103-4.
24. van den Brand M & van Krieken JH. Recognizing nodal marginal zone lymphoma: recent advances and pitfalls: a systematic review. *Haematologica*. 2013;98:1003-13.
25. Kanellis G, *et al*. Identification of MNDA as a new marker for nodal marginal zone lymphoma. *Leukemia. Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund UK*. 2009;23:1847-57.
26. Arcaini L, *et al*. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer*. 2004;100,107-15.
27. Bikos V, *et al*. An Immunogenetic Signature of Ongoing Antigen Interactions in Splenic Marginal Zone Lymphoma Expressing IGHV1-2\*04 Receptors. *Clin Cancer Res*. 2016;22:2032-40.
28. de Sanjose S, *et al*. *Helicobacter pylori* and malignant lymphoma in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:944-8.
29. Nieters A. *et al*. Hepatitis C and Risk of Lymphoma: Results of the European Multicenter Case-Control Study EPILYMPH. *Gastroenterology*. 2006;131:1879-86.
30. Gisbert JP, *et al*. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003;125:1723-32.
31. Hermine O, *et al*. Regression of Splenic Lymphoma with Villous Lymphocytes after Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2002;347:89-94.
32. Saadoun D, *et al*. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? *Blood*. 2005;105:74-6.
33. Gisbert JP, *et al*. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:653-62.
34. Arcaini L, *et al*. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood*. 2016;128:2527-32.

35. Bates I, *et al.* Splenic lymphoma with villous lymphocytes in tropical West Africa. *Lancet* (London, England). 1992;340:575-7.
36. Thieblemont C, *et al.* Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma*. 2002;3:41-7.
37. Troussard X, *et al.* Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. *Br J Haematol*. 1996;93:731-6.
38. Matutes E. Splenic marginal zone lymphoma: disease features and management. *Expert Rev Hematol*. 2013;6:735-45.
39. Montalbán C, *et al.* Simplification of risk stratification for splenic marginal zone lymphoma: a point-based score for practical use. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:929-31.
40. Xochelli A, *et al.* Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a marginal-zone origin: is this a distinct entity? *Blood*. 2014;123:1199-1206.
41. Olszewski AJ, & Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma. *Cancer*. 119:629-38.
42. Chacón JI, *et al.* Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood*. 2002;100:1648-54.
43. Camacho FI, *et al.* Progression to Large B-Cell Lymphoma in Splenic Marginal Zone Lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1268-76.
44. Dungarwalla M, *et al.* High-grade transformation in splenic marginal zone lymphoma with circulating villous lymphocytes: the site of transformation influences response to therapy and prognosis. *Br J Haematol*. 2008;143:71-4.
45. Conconi A, *et al.* Histologic transformation in marginal zone lymphomas. *Ann Oncol*. 2015;26:2329-35.
46. Meyer AH, *et al.* Transformation and additional malignancies are leading risk factors for an adverse course of disease in marginal zone lymphoma. *Ann Oncol*. 2014;25:210-5.
47. Parry-Jones N, *et al.* Prognostic features of splenic lymphoma with villous lymphocytes: A report on 129 patients. *Br J Haematol*. 2003;120:759-64.
48. Arcaini L, *et al.* Splenic and Nodal Marginal Zone Lymphomas Are Indolent Disorders at High Hepatitis C Virus Seroprevalence with Distinct Presenting Features but Similar Morphologic and Phenotypic Profiles. *Cancer*. 2004;100:107-15.
49. Gruszka-Westwood AM, *et al.* p53 abnormalities in splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Blood*. 2001;97:3552-8.
50. Kiel MJ, *et al.* Whole-genome sequencing identifies recurrent somatic NOTCH2 mutations in splenic marginal zone lymphoma. *J Exp Med*. 2012;209:1553-65.
51. Hockley SL, *et al.* The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;158:347-54.
52. Parry M, *et al.* Genetics and Prognostication in Splenic Marginal Zone Lymphoma: Revelations from Deep Sequencing. *Clin Cancer Res*. 2015;21:4174-83.
53. Clipson A, *et al.* KLF2 mutation is the most frequent somatic change in splenic marginal zone lymphoma and identifies a subset with distinct genotype. *Leukemia*. 2015;29:1177-85.
54. Rinaldi A, *et al.* Genome-wide DNA profiling of marginal zone lymphomas identifies subtype-specific lesions with an impact on the clinical outcome. *Blood*. 2011;117:1595-1604.
55. Montalbán C, *et al.* Risk stratification for Splenic Marginal Zone Lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. *Br J Haematol*. 2012;159:164-71.
56. Kalpadakis C, *et al.* Validation of the simplified prognostic score for splenic marginal zone lymphoma of the Splenic Marginal Zone Lymphoma Working Group. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:2640-2.
57. Rossotti R, *et al.* Rapid clearance of HCV-related splenic marginal zone lymphoma under an interferon-free, NS3/NS4A inhibitor-based treatment. A case report. *J Hepatol*. 2015;62:234-7.
58. Arcaini L, *et al.* Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood*. 2016;127:2072-81.
59. Mulligan SP, *et al.* Splenic lymphoma with villous lymphocytes: natural history and response to therapy in 50 cases. *Br. J. Haematol*. 1991;78:206-9.
60. Iannitto E, *et al.* Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. *Cancer*. 2004;101:2050-7.
61. Tsimberidou AM, *et al.* Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107:125-35.
62. Kalpadakis C, *et al.* Treatment of splenic marginal zone lymphoma: should splenectomy be abandoned? *Leuk Lymphoma*. 2014;55:1463-70.
63. Olszewski AJ & Ali S. Comparative outcomes of rituximab-based systemic therapy and splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93:449-58.
64. Xing KH, *et al.* Outcomes in splenic marginal zone lymphoma: analysis of 107 patients treated in British Columbia. *Br J Haematol*. 2015;169:520-7.
65. Pata G, *et al.* Still a role for surgery as first-line therapy of splenic marginal zone lymphoma? Results of a prospective observational study. *Int J Surg*. 2017;41:143-9.
66. Lenglet J, *et al.* Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:1854-60.
67. Bolam S, *et al.* Fludarabine is effective in the treatment of splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Br J Haematol*. 1997;99:158-61.
68. Lefrère F, *et al.* Fludarabine therapy in patients with splenic lymphoma with villous lymphocytes: an update. *Leukemia*. 2004;18:1924-25.
69. Riccioni R, *et al.* Low dose 2-CdA schedule activity in splenic marginal zone lymphomas. *Hematol Oncol*. 2003;21:163-8.
70. Iannitto E, *et al.* Deoxycoformycin (pentostatin) in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL) with or without villous lymphocytes. *Eur J Haematol*. 2005;75:130-5.
71. Bennett M, *et al.* Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol*. 2008;26:114.

72. Kalpadakis C, *et al.* Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance. *Blood*. 2018;132:666-70.
73. Kalpadakis C, *et al.* Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol*. 2007;25:127-31.
74. Else M, *et al.* Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;159:322-8.
75. Kalpadakis C, *et al.* Treatment of Splenic Marginal Zone Lymphoma With Rituximab Monotherapy: Progress Report and Comparison With Splenectomy. *Oncologist*. 2013;18:190-7.
76. Arcaini L, *et al.* Combination of rituximab, cyclophosphamide, and vincristine induces complete hematologic remission of splenic marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004;4:250-2.
77. Brown JR, *et al.* A phase 2 study of concurrent fludarabine and rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas. *Br J Haematol*. 2009;145:741-8.
78. Cervetti G, *et al.* Significant efficacy of 2-CdA with or without rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL). *Ann Oncol*. 2010;21:851-4.
79. Orciuolo E, *et al.* 2CdA chemotherapy and rituximab in the treatment of marginal zone lymphoma. *Leuk Res*. 2010;34:184-9.
80. Cervetti G, *et al.* How to treat splenic marginal zone lymphoma (SMZL) in patients unfit for surgery or more aggressive therapies: experience in 30 cases. *J Chemother*. 2017;29:126-9.
81. Iannitto E & Tripodo C. How I diagnose and treat splenic lymphomas. *Blood*. 2011;117:2585-95.
82. Castelli R, *et al.* First-line treatment with bendamustine and rituximab, in patients with intermediate-/high-risk splenic marginal zone lymphomas. *Med Oncol*. 2018;35:15.
83. Iannitto E, *et al.* Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study. *Br J Haematol*. 2018;183:755-65.
84. Thieblemont C & Coiffier B. Management of marginal zone lymphomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2006;7:213-22.
85. Parsonnet J, *et al.* Helicobacter pylori Infection and Gastric Lymphoma. *N Engl J Med*. 1994;330:1267-71.
86. Roggero E, *et al.* Eradication of Borrelia burgdorferi infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol*. 2000;31:263-8.
87. Ponzoni M, *et al.* Chlamydia Infection and Lymphomas: Association Beyond Ocular Adnexal Lymphomas Highlighted by Multiple Detection Methods. *Clin Cancer Res*. 2008;14:5794-800.
88. Lecuit M, *et al.* Immunoproliferative Small Intestinal Disease Associated with Campylobacter jejuni. *N Engl J Med*. 2004;350:239-48.
89. Zucca E, *et al.* Prevalence of Helicobacter pylori and hepatitis C virus infections among non-Hodgkin's lymphoma patients in Southern Switzerland. *Haematologica*. 2000;85:147-53.
90. Luminari S, *et al.* Decreasing incidence of gastric MALT lymphomas in the era of anti-Helicobacter pylori interventions: results from a population-based study on extranodal marginal zone lymphomas. *Ann Oncol*. 2010;21:855-9.
91. Zucca E, *et al.* The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*. 2000;96:410-9.
92. Thieblemont C, *et al.* Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol*. 1997;15:1624-30.
93. Zinzani PL, *et al.* Nongastrointestinal Low-Grade Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Analysis of 75 Patients. *J Clin Oncol*. 1999;17:1254.
94. Raderer M, *et al.* Assessment of Disease Dissemination in Gastric Compared With Extragastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Using Extensive Staging: A Single-Center Experience. *J Clin Oncol*. 2006;24:3136-41.
95. Ruskone-Fourmestraux A, *et al.* EGIS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011;60:747-58.
96. Thieblemont C, *et al.* A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017;130:1409-17.
97. Salar A, *et al.* Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*. 2017;130(15):1772-4.
98. Salar A. Gastric MALT lymphoma and Helicobacter pylori. *Medicina Clinica*. 2019;vol. 152:65-71.
99. Bayerdörffer E, *et al.* Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* (London, England). 1995;345:1591-4.
100. Montalbán C, *et al.* Helicobacter pylori eradication for the treatment of low-grade gastric MALT lymphoma: follow-up together with sequential molecular studies. *Ann Oncol*. 1997;8 Suppl 2:37-9.
101. Ferreri AJM, *et al.* Chlamydia psittaci Eradication With Doxycycline As First-Line Targeted Therapy for Ocular Adnexae Lymphoma: Final Results of an International Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:2988-94.
102. Arcaini L, *et al.* Indolent B-Cell Lymphomas Associated with HCV Infection: Clinical and Virological Features and Role of Antiviral Therapy. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:638185.
103. Nyalakonda H & Utay NS. A new era of therapy for hepatitis C virus infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:471-8.
104. Coiffier B & Salles G. Does surgery belong to medical history for gastric lymphomas? *Ann Oncol*. 1997;8:419-21.
105. Yahalom J. MALT lymphomas: a radiation oncology viewpoint. *Ann Hematol*. 2001;80 Suppl 3, B100-5.
106. Tsang RW, *et al.* Localized Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Treated With Radiation Therapy Has Excellent Clinical Outcome. *J Clin Oncol*. 2003;21:4157-64.
107. Hammel P, *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;13:2524-9.
108. Zinzani PL, *et al.* Fludarabine-containing chemotherapy as frontline treatment of nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer*. 2004;100:2190-4.

109. Conconi A, *et al.* Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*. 2003;102:2741-5.
110. Salar A, *et al.* Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. *Cancer*. 2009;115:5210-7.
111. Zucca E, *et al.* Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2013;31:565-72.
112. Zucca E, *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*. 2017;35:1905-2.
113. Salar A, *et al.* First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2014;1:e104-e111.
114. Kiesewetter B, *et al.* A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*. 2017;129:383-5.
115. Raderer M, *et al.* High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clin Cancer Res*. 2005;11:3349-52.
116. Nathwani BN, *et al.* Marginal Zone B-Cell Lymphoma: A Clinical Comparison of Nodal and Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1999;17:2486-92.
117. Berger F, *et al.* Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood*. 2000;95:1950-6.
118. Oh SY, *et al.* Nodal marginal zone B-cell lymphoma: analysis of 36 cases. Clinical presentation and treatment outcomes of nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2006;85:781-6.
119. Traverse-Glehen A, *et al.* Immunohistochemical patterns in splenic marginal zone lymphoma: correlations with chromosomal aberrations, IGHV mutations, and survival. A study of 76 cases. *Histopathology*. 2013;62:876-93.
120. Arcaini L, *et al.* Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: Clinical features and prognostic assessment of a rare disease. *Br J Haematol*. 2007;136:301-4.
121. Kojima M, *et al.* Clinical implications of nodal marginal zone B-cell lymphoma among Japanese: study of 65 cases. *Cancer Sci*. 2007;98:44-9.
122. Mazloom A, *et al.* Marginal zone lymphomas. *Cancer*. 2010;116:4291-8.
123. Heilgeist A, *et al.* Prognostic value of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index score in marginal zone lymphoma. *Cancer*. 2013;119:99-106.
124. Thieblemont C, *et al.* Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. *Blood*. 2016;127:2064-71.
125. Arcaini L, *et al.* Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol*. 2007;18:346-50.
126. Armand M, *et al.* Hepatitis C virus - Associated marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30:41-9.
127. Dreyling M, *et al.* ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24:857-77.
128. Zinzani PL & Broccoli A. Possible novel agents in marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30:149-57.
129. Hoffmann M, *et al.* 90Y-ibritumomab tixetan (Zevalin) in heavily pretreated patients with mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:42-5.
130. Vanazzi A, *et al.* Efficacy of 90Ytrium-ibritumomab tixetan in relapsed/refractory extranodal marginal-zone lymphoma. *Hematol Oncol*. 2014;32:10-5.
131. Heider A & Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Drugs*. 2001;12:725-9.
132. Rummel MJ, *et al.* Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profile in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3383-9.
133. Robinson KS, *et al.* Phase II Multicenter Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed Indolent B-Cell and Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4473-9.
134. Rummel M, *et al.* Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:57-66.
135. Conconi A, *et al.* Clinical activity of bortezomib in relapsed/refractory MALT lymphomas: results of a phase II study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). *Ann Oncol*. 2011;22:689-95.
136. Troch M, *et al.* A phase II study of bortezomib in patients with MALT lymphoma. *Haematologica*. 2009;94:738-42.
137. O'Connor OA, *et al.* Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:676-84.
138. de Vos S, *et al.* Multicenter Randomized Phase II Study of Weekly or Twice-Weekly Bortezomib Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Follicular or Marginal-Zone B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:5023-30.
139. Kiesewetter B, *et al.* A phase II study of lenalidomide in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Haematologica*. 2013;98:353-6.
140. Sehn LH, *et al.* Randomized Phase II Trial Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study. *J Clin Oncol*. 2015;33:3467-74.
141. Gopal AK, *et al.* PI3K Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med*. 2014;370:1008-18.
142. Noy A, *et al.* Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood*. 2017;129:2224-32.
143. Leonard JP, *et al.* AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37:1188-99.
144. Andorsky D, *et al.* Response rate to lenalidomide plus rituximab (R2) as independent of number of prior lines of therapy: Interim analysis of initial phase of MAGNIFY phase IIIb study of R2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent NHL. *J Clin Oncol*. 2018;36(15:suppl):7516.

145. Cheson BD, *et al.* Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol.* 2018;36:2259–66.
146. Advani RH, *et al.* Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Has Significant Activity in Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. *J Clin Oncol.* 2013;31:88–94.
147. Flinn IW, *et al.* Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase- $\delta$ , as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2014;123:3406–13.
148. Wagner-Johnston N. Long-Term Follow-up of Idelalisib Monotherapy in Patients with Double-Refractory Marginal Zone Lymphoma or Lymphoplasmacytic Lymphoma/ Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood.* 2019;134(suppl\_1):4006.
149. Dreyling M, *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Copanlisib in Multiply Relapsed or Refractory Patients with Marginal Zone Lymphoma. *Blood.* 2019;134(suppl\_1):1531.
150. Villa D, *et al.* Favorable Outcomes from Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Transformed Nonfollicular Indolent Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1813–8.
151. Yun S, *et al.* Outcome Comparison of Allogeneic versus Autologous Stem Cell Transplantation in Transformed Low-Grade Lymphoid Malignancies: A Systematic Review and Pooled Analysis of Comparative Studies. *Acta Haematol.* 2016;136:244–55.
152. Li L, *et al.* High-Dose Therapy/Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Marginal Zone Non-Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11:253–6.
153. Avivi I, *et al.* High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in marginal zone lymphomas: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party and FIL-GITMO. *Br J Haematol.* 2018;182:807–15.
154. Ferreri AJM, *et al.* High-dose clarithromycin is an active monotherapy for patients with relapsed/refractory extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): the HD-K phase II trial. *Ann Oncol.* 2015;26:1760–5.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

### **Dr. Antonio Salar Silvestre**

*Hospital del Mar, Barcelona*

- Honorarios como ponente: Celgene, Janssen
- Consultor o asesor remunerado: Celgene, Janssen, Roche/Genentech
- Ayudas a investigación: Roche, Gilead
- Ayudas a formación continuada: no procede

### **Dr. Carlos Montalbán Sanz**

*MD Anderson Cancer Center, Madrid*

- No existe ningún conflicto de interés

### **Dra. Estella Matutes Juan**

*Hospital Clínic, Barcelona*

- No existe ningún conflicto de interés

### **Dr. Juan Fernando García García**

*MD Anderson Cancer Center, Madrid*

- No existe ningún conflicto de interés

### **Dr. Carlos Panizo Santos**

*Clínica Universidad de Navarra e Instituto de Investigación Médica de Navarra IdiSNA, Pamplona*

- Honorarios como ponente: Celgene, Janssen, Roche
- Consultor o asesor remunerado: Bristol-Myers Squibb, Kyowa Kirin
- Ayudas a investigación: no procede
- Ayudas a formación continuada: no procede



