

# Linfoma MALT

PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA pág. 255

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO pág. 259

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA pág. 264

## Puntos clave

En el tratamiento de los linfomas MALT gástricos localizados y con la presencia de *Helicobacter pylori*, el tratamiento antibiótico es la primera opción terapéutica.

La desaparición del linfoma tras la erradicación de *H. pylori* puede tardar incluso más de un año.

En los linfomas MALT de localización extragástrica no hay un tratamiento estándar. Para las formas localizadas, cirugía y radioterapia son muy útiles. Para las formas diseminadas es necesaria quimioterapia o inmunquimioterapia.

En general, el pronóstico con cualquiera de los tratamientos es bueno, con altas tasas de respuesta y una supervivencia global cercana al 90% a los 10 años, aunque el riesgo de recaída es relativamente elevado.

## Tratamiento

GONZALO GUTIÉRREZ-GARCÍA Y ARMANDO LÓPEZ-GUILLERMO

Servicio de Hematología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Los linfomas del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) son una entidad nosológica bien establecida que globalmente supone alrededor del 10% de todos los linfomas no-hodgkinianos, proporción que es mayor en el área gastrointestinal, donde representa la mitad de los mismos. La mayoría de casos se presentan en adultos con una edad mediana de 60 años, con un discreto predominio del sexo femenino. Los linfomas MALT son el resultado de eventos crónicos en respuesta a procesos de tipo infeccioso o autoinmune (tiroiditis de Hashimoto, sialoadenitis mioepitelial, síndrome de Sjögren). Hace unos 10 años *Helicobacter pylori* se identificó como factor etiológico en los linfomas MALT gástricos. Desde entonces diversas infecciones bacterianas se han asociado a otros linfomas MALT, entre ellos los linfomas MALT cutáneos (*Borrelia burgdorferi*), los de los anexos oculares (*Chlamydia psittaci*), y los del intestino delgado (*Campylobacter jejuni*)<sup>1</sup>. La evidencia de que la mayoría de linfomas MALT gástricos se asocian a la infección por *H. pylori* y que la erradicación de este germen permite la desaparición del linfoma ha sido una verdadera revolución en el campo de los linfomas. Globalmente, los linfomas MALT tienen un curso indolente, con tasa de supervivencia global (SG) superior al 75% a los 5 años del diagnóstico<sup>2,3</sup>. Sin embargo, la posibilidad de recaída es una constante en estos enfermos, en particular de los casos que se presentan en estadio avanzado.

## Estudio de extensión

Con independencia de la localización primaria del linfoma, frente a un linfoma MALT hay que realizar el estudio de extensión convencional de cualquier linfoma: anamnesis y exploración física completa, hemograma, estudio bioquímico sérico con lactatodeshidrogenasa

(LDH) y  $\beta$ 2-microglobulina, tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis y, por último, biopsia de médula ósea.

En el caso de los linfomas MALT gástricos, se debe realizar además una fibrogastroscoopia con múltiples biopsias de las diferentes regiones gástricas. Es importante llevar a cabo asimismo un estudio ecoendoscópico que permita evaluar la profundidad de la infiltración por el linfoma; ello se ha relacionado directamente con la respuesta al tratamiento. La búsqueda de *H. pylori* es obligatoria en el linfoma MALT gástrico. Para ello se recomienda la prueba del aliento que resulta ser la más sensible, si bien se puede realizar el denominado "Clo-test" en el momento de la endoscopia o incluso en ocasiones se puede observar la presencia de *H. pylori* en la preparación histológica.

Los aspectos concretos sobre la obtención y el procesamiento de las muestras histológicas se detallan en el capítulo "Estrategia diagnóstica". En cualquier caso, además del estudio morfológico e inmunofenotípico habitual, se recomienda realizar un análisis citogenético por hibridación in situ (FISH) con el fin de detectar las alteraciones citogenéticas más importantes: t(11;18), t(14;18), t(1;14) y la t(3;14). La t(11;18)(q21;q21) produce la fusión del gen que codifica la proteína inhibidora de la apoptosis 2 (API2), con el gen *MALT1* (18q21), produciendo como episodio patogénico final la proteína de fusión cAPI2/MALT1; esta translocación es la más frecuente, se produce en un 15-40% de casos. La t(14;18)(q32;q21), tiene una frecuencia aproximada del 20% y afecta al gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina, que se yuxtapone al gen *MALT1*. La t(1;14)(p22;q32) detectada en el 1-2% de los casos, produce una sobreexpresión de Bcl10, a partir de la yuxtaposición del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, al gen del Bcl10 que codifica para una proteína implicada

## Lectura rápida



Los linfomas MALT constituyen alrededor del 10% de todos los linfomas no-hodgkinianos.

Son diversas las localizaciones y la más frecuente es la gástrica (50%).

Tienen un curso clínico indolente con tasas de respuesta muy altas y una excelente supervivencia global.

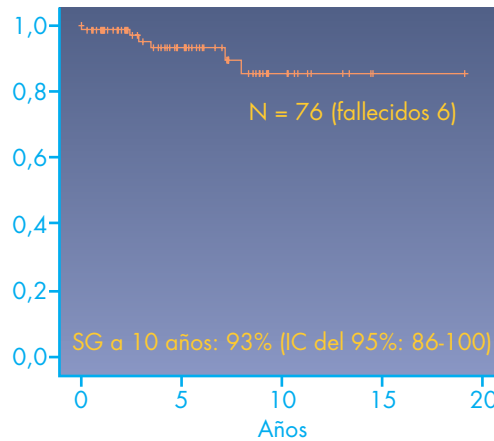
Dentro de la etiopatogenia de los linfomas MALT, las infecciones crónicas y las enfermedades autoinmunes desempeñan un papel en la selección clonal de células B.

Las diversas anomalías génicas encontradas en los linfomas MALT producen una activación de la vía de señalización NF-κB.

*Helicobacter pylori* se encuentra hasta en el 92% de los linfomas gástricos.

El tratamiento de elección en los linfomas MALT gástricos localizados es el tratamiento antibiótico.

El esquema antibiótico que incluye amoxicilina, claritromicina y omeprazol es el más utilizado.



**Figura 1.** Linfoma MALT gástrico. Curva de supervivencia global (Kaplan-Meier).

en la señalización de los receptores de superficie. La  $t(3;14)(p14;q32)$  produce una yuxtaposición del factor transcripcional FOXP1 al gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina; en esta última la relevancia patogénica aun está por establecer. En las otras 3 translocaciones se afecta de forma particular la misma vía de señalización NF-κB, un factor de transcripción que desempeña un papel fundamental en la inmunidad, la inflamación y la apoptosis<sup>4</sup>. La presencia de  $t(11;18)$  en el linfoma MALT gástrico se relaciona con enfermedad diseminada, así como escasa respuesta al tratamiento antibiótico.

## Supervivencia y factores pronósticos

El pronóstico de los linfomas MALT es globalmente favorable, con tasas de SG del 70-95% a los 5 años y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años que oscila entre 33 y 100%<sup>5</sup>. Estos resultados están sin duda influidos por los criterios de selección de pacientes<sup>6</sup>. En la figura 1 se pueden observar las curvas de SG y SLE de una serie representativa de pacientes con linfoma MALT diagnosticados en el Hospital Clínic de Barcelona.

Los principales factores pronósticos desfavorables son la presencia de síntomas B (sudoración profusa, fiebre o pérdida de peso), lo que es muy poco frecuente en pacientes con linfoma MALT, la afección de ganglios linfáticos, el estadio de Ann Arbor avanzado y la cifra sérica elevada de LDH. El índice pronóstico para linfomas agresivos, elaborado para otro tipo de linfomas, puede ser también útil para determinar el pronóstico de estos pacientes<sup>7</sup>. Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de algunas alteraciones citogenéticas, en particular la  $t(11;18)$ , se ha relacionado

con mayor diseminación de la enfermedad y peor respuesta al tratamiento antibiótico en el caso del linfoma MALT gástrico.

Un episodio posible en la historia natural del linfoma MALT, como en la de cualquier linfoma indolente, es la transformación histológica a un linfoma agresivo de alto grado. El riesgo de esta complicación es bajo, no superior al 10% a los 10 años del diagnóstico, pero cuando ocurre ensombrece radicalmente el pronóstico del paciente.

## Tratamiento de los linfomas MALT

Las estrategias terapéuticas en el linfoma MALT han variado notablemente en los últimos años. Tradicionalmente se han venido usando la cirugía, la radioterapia y diferentes pautas de quimioterapia, sin que hasta la actualidad se haya establecido cuál es el tratamiento estándar en estos pacientes. La identificación de *H. pylori* como factor etiológico en los linfomas MALT gástricos y la demostración de la efectividad del tratamiento antibiótico para erradicar el linfoma han cambiado los esquemas clásicos de tratamiento<sup>8</sup>. Por ello, es conveniente diferenciar los linfomas MALT de localización gástrica de aquellos de localización extragástrica.

## Tratamiento de los linfomas MALT gástricos

La mayoría de linfomas MALT gástricos se hallan en estadio localizado en el momento del diagnóstico y presentan un comportamiento indolente. *H. pylori* puede detectarse hasta en el 92% de los casos<sup>9</sup>. En estos pacientes con linfoma MALT gástrico localizado y *H. pylori* positivo la estrategia terapéutica inicial comúnmente aceptada es el tratamiento antibiótico combinado con inhibidores de bomba de protones<sup>10</sup>. En la tabla 1 se detalla el esquema terapéutico más utilizado (claritromicina, amoxicilina y omeprazol), así como una segunda y tercera pauta de rescate para aquellos casos en que el germen sea resistente al tratamiento de primera línea. En la bibliografía médica no hay evidencia firme a favor o en contra de los diferentes esquemas antibióticos, de manera que cualquiera de ellos puede resultar adecuado en estos pacientes. Con las pautas mencionadas se puede erradicar *H. pylori* en más del 90% de los casos<sup>11</sup>.

Múltiples estudios han confirmado la efectividad del tratamiento antibiótico para erradicar

el linfoma MALT, con tasas de respuesta completa (RC) del 60-100%<sup>12</sup>. Si se ha demostrado adecuadamente que el linfoma está en estadio localizado y se ha descartado la presencia de t(11;18), la tasa de RC se aproxima al 100%. En los pacientes que alcanzan una RC el uso de tratamientos adyuvantes (por ejemplo, quimioterapia) tras los antibióticos no se ha demostrado útil para prevenir la recaída.

Al cabo de 1-2 meses del tratamiento antibiótico se recomienda hacer una prueba del aliento para confirmar la erradicación de *H. pylori*. Si ésta no se ha logrado, habría que ensayar otra pauta de tratamiento antibiótico (tabla 1). La primera reevaluación del estado del linfoma MALT suele hacerse a los 3 meses del tratamiento erradicador de *H. pylori* mediante fibrogastroscoopia con toma de múltiples biopsias gástricas. Más adelante, el control de la evolución del linfoma se realiza practicando fibrogastroskopias periódicas cada 3-6 meses. En general, se considera que hay que esperar un mínimo de un año tras la erradicación de *H. pylori* para interpretar como fracaso terapéutico la persistencia de linfoma MALT<sup>8</sup>. Una vez alcanzada la RC se sugiere realizar controles endoscópicos cada 6 meses durante 2 años para confirmar la respuesta; posteriormente bastaría con llevar a cabo un control anual.

Un aspecto importante a la hora de evaluar la respuesta histológica es la interpretación de la infiltración linfoide residual tras el tratamiento. Se ha descrito algún índice histológico que puede ser útil en este contexto<sup>13</sup>. Las técnicas de biología molecular no sirven para el seguimiento clínico asistencial. Así, en alrededor de

la mitad de los casos se puede detectar una población clonal tras la desaparición del linfoma MALT gástrico, sin que ello se traduzca en una falta de respuesta clínica ni en un mayor riesgo de recaída.

Los pacientes con linfoma MALT gástrico localizado *H. pylori*-positivo que no han alcanzado la RC al cabo de un año de la erradicación de *H. pylori* deben recibir tratamiento convencional, como se detalla en los párrafos siguientes.

El tratamiento en el caso de los linfomas MALT gástricos *H. pylori* negativos o de aquellos *H. pylori*-positivos diseminados no está bien establecido. En casos anecdóticos se han descrito respuestas tras tratamiento antibiótico pero, en general, la respuesta es escasa y desde luego no se considera el tratamiento de elección<sup>14,15</sup>. En estos pacientes las opciones terapéuticas incluyen la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia (mono o poli quimioterapia) y el uso de anticuerpos monoclonales (fundamentalmente rituximab). La cirugía, reservada en todo caso para formas localizadas, ha perdido en la actualidad su vigencia dadas las importantes secuelas de la gastrectomía, sin especiales ventajas en cuanto a la erradicación de la enfermedad. La radioterapia local ha sido recomendada por parte de diferentes grupos. La tasa de RC es elevada, similar a la obtenida tras quimioterapia, con una toxicidad aceptable en manos expertas<sup>7</sup>. En cualquier caso, la mayoría de grupos aconsejan el uso de quimioterapia o quimioinmunoterapia tanto en los linfomas localizados *H. pylori*-negativos como en los *H. pylori*-positivos que no res-

## Lectura rápida



Hay que esperar al menos un año tras la erradicación de *H. pylori* para afirmar que no ha habido respuesta.

En los pacientes con linfoma MALT gástrico localizado sin respuesta al tratamiento antibiótico o con negatividad para *H. pylori* no hay una pauta terapéutica bien establecida.

La quimioterapia y el uso de rituximab son las opciones en el tratamiento de los estadios avanzados en los linfomas MALT gástricos.

En los linfomas MALT extragástricos no hay tampoco un tratamiento estándar.

El tratamiento antibiótico erradicador del *H. pylori* en los linfomas MALT extragástricos es inefectivo.

La decisión terapéutica en los linfomas MALT extragástricos dependerá de la localización del linfoma, su extensión y de las características del paciente (estado general).

En los pacientes con linfoma MALT refractario a quimioterapia o en recaída, uno de los tratamientos potenciales son los inhibidores de proteasoma (bortezomib).



**Tabla 1.** Recomendaciones para el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*

<b>Primera opción</b>		
Omeprazol	20 mg/12 h p.o.	10-14 días
Claritromicina	500 mg/12 h p.o.	10-14 días
Amoxicilina*	1 g/12 h p.o.	10-14 días
<b>Segunda opción</b>		
Omeprazol	20 mg/12 h p.o.	10-14 días
Metronidazol	500 mg/8 h p.o.	10-14 días
Tetraciclina	500 mg/12 h p.o.	10-14 días
Subcitrato de bismuto	120 mg/8 h p.o.	10-14 días
<b>Tercera opción</b>		
Omeprazol	20 mg/12 h p.o.	10-14 días
Levofloxacin	500 mg/24 h p.o.	10-14 días
Amoxicilina*	1 g/12 h p.o.	10-14 días

\*En caso de alergia a la amoxicilina, se sustituirá por subcitrato de bismuto 240 mg/12h durante 10-14 días.

## Bibliografía recomendada

Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*. 2000;96:400-19.

*Es la primera publicación de los últimos 10 años que aborda todos los aspectos de los linfomas MALT, desde la epidemiología, la etiopatogenia, el tratamiento (incluyendo abordaje serio y concreto sobre el Helicobacter pylori) y el pronóstico.*

Bertoni F, Zucca E. Delving deeper into MALT lymphoma biology. *J Clin Oncol*. 2006;116:22-6.

*Integra de forma global la etiopatogenia y los factores citogenéticos y moleculares implicados en los linfomas MALT.*

Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Müllauer L, Lamprecht A, Huber D, Siebert R, et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leuk*. 2004;18:1722-6.

*Describe de forma concisa y precisa las principales alteraciones citogenéticas descritas en los linfomas MALT, correlacionándolas de forma adecuada desde el punto de vista epidemiológico.*

penden a los antibióticos y en las formas diseminadas. El clorambucilo, un fármaco alquilante que se administra por vía oral, ha mostrado tasas de RC del 75% cuando se usa como monoterapia<sup>16</sup>. Con regímenes de poliquimioterapia del tipo COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) o CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) se alcanzan tasas elevadas de RC (70-85%) si bien con mayor toxicidad inmediata. Estas quimioterapias son indicación formal cuando se produce la transformación histológica a un linfoma agresivo. La fludarabina, un fármaco análogo de las purinas, se ha usado tanto en monoterapia como en combinación en el tratamiento de estos pacientes, consiguiendo asimismo tasas elevadas de RC.

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales ha sido el último gran avance en la terapéutica de los linfomas no-hodgkinianos en la última década. Rituximab, un anticuerpo quimérico con especificidad anti-CD20, se utiliza hoy día sistemáticamente en la mayoría de los linfomas B, tanto en monoterapia como combinado con la quimioterapia convencional. En los pacientes con linfoma MALT, rituximab ha mostrado su eficacia clínica, con tasas de RC de alrededor del 70% en estudios en fase II<sup>17</sup>. La posibilidad de combinarlo con la quimioterapia convencional (inmunoquimioterapia) está siendo evaluada en la actualidad en un ensayo clínico en fase III del International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). En el estudio se compara el tratamiento con clorambucilo (grupo control) frente a rituximab como monoterapia y frente a la combinación de clorambucilo y rituximab.

### Tratamiento de linfomas MALT extragástricos

En el tratamiento de los pacientes afectados de linfoma MALT de localización extragástrica no hay un esquema terapéutico estándar, de manera que el abanico de opciones terapéuticas es muy amplio: cirugía, radioterapia, regímenes de quimioterapia y rituximab. En este grupo de pacientes el tratamiento erradicador de *H. pylori* se muestra inefectivo<sup>18</sup>.

En la elección del tratamiento óptimo se deben tener en cuenta diferentes aspectos, entre ellos la localización del linfoma, el estadio de Ann Arbor y el estado general del paciente. Para pacientes en estadio localizado las opciones que se usan más comúnmente son la cirugía y la radioterapia. Ambas son erradicativas en la inmensa mayoría de casos, aunque la reaparición del linfoma no puede descartarse. En ciertas localizaciones, por ejemplo la pulmonar, es difícil aplicar estos tratamientos y hay que optar por el tratamiento sistémico con quimioterapia.

En los linfomas MALT en estadio avanzado, los regímenes de quimioterapia (monoquimioterapia o poliquimioterapia) y rituximab constituyen la base del tratamiento. En conjunto, todos los tratamientos producen elevadas tasas de RC, con SG a los 5 años del 90%<sup>19</sup>.

El tratamiento de los linfomas MALT, tanto gástricos como de otras localizaciones, en recaída o progresión tras una primera línea de quimioterapia no está tampoco bien establecido. La cirugía o la radioterapia son opciones adecuadas si el linfoma es accesible y está localizado. Diferentes esquemas de monoquimioterapia o poliquimioterapia, combinados o no con rituximab, son las opciones más comúnmente utilizadas. Una opción perfectamente válida en casos seleccionados es la abstención terapéutica si el linfoma se muestra indolente y no sintomático. Entre los tratamientos que recientemente se han incorporado al armamentarium de los linfomas MALT, teniendo en cuenta la patogenia molecular relacionada con la activación de la vía NF-κB es el uso de inhibidores de proteasomas (bortezomib). El IELSG está evaluando su papel en pacientes con linfomas MALT refractarios o en recaída<sup>20</sup>.

## Conclusiones

La aproximación terapéutica de los linfomas MALT, tanto gástricos como de otras localizaciones, ha cambiado en los últimos 10 años. En el tratamiento de los linfomas MALT de localización gástrica hay consenso en el uso del tratamiento antibiótico en los casos localizados y con la presencia de *H. pylori*. En los linfomas MALT extragástricos no hay un esquema terapéutico estándar y las opciones son amplias; en este grupo de pacientes la elección terapéutica óptima dependerá de factores como la localización del linfoma, el estado general del paciente y el estadio de Ann Arbor. Aunque la respuesta a cualquiera de los tratamientos es buena, el riesgo de recaída es relativamente elevado. En todo caso, el pronóstico por lo que a la SG se refiere es muy favorable, de manera que la gran mayoría de estos pacientes están vivos a los 10 años del diagnóstico.

## Bibliografía

 [www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- Bertoni F, Zucca E. Delving deeper into MALT lymphoma biology. *J Clin Oncol*. 2006;116:22-6.



2. Farinha P, Gasayne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:6370-8.
3. ●● Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*. 2000;96:400-19.
4. ● Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Müllauer L, Lamprecht A, Huber D, Siebert R, et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leuk*. 2004;18:1722-6.
5. Decaudin D, De Cremoux P, Vincent-Salomon A, Dendale R, Rouic LL. Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options. *Blood*. 2006;108:1451-60.
6. ● Ferreri AJ, Penzoni M, Dognini GP, Du MQ, Doglioni C, Radford J, et al. Bacteria-eradicating therapy for ocular adnexal MALT lymphoma: questions for an open international prospective trial. *Blood*. 2006;17:1721-2.
7. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2003;21:4157-64.
8. ●● Zucca E, Cavalli F. Are antibiotics the treatment of choice for gastric lymphoma? *Curr Hematol Rep*. 2004;3:11-6.
9. ●● Gribben J. How I treat indolent lymphoma. *Blood*. 2007;109:4617-26.
10. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol*. 2007;136:521-38.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-81.
12. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Iida M, Fujishima M, Tsuneyoshi M, et al. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer*. 1997;79:3-11.
13. Copie-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, Brousse N, Fléjou JF, Dordone K, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut*. 2003;52:1656.
14. Steinbach G, Ford R, Globler G, Sample D, Hagemeyer FB, Lynch PM, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med*. 1999;131:88-95.
15. Raderer M, Valencak J, Osterreicher C, Drach J, Mejna M, Kornek G, et al. Chemotherapy for the treatment of patients with primary high-grade gastric B-cell lymphoma of modified Ann Arbor stages IE and IIE. *Cancer*. 2000;88:979-85.
16. ● Hammel P, Haïoum C, Chaumette MT, Gaulard P, Divine M, Reyes F, 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.
17. ● Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*. 2003;102:2741-5.
18. ● Grünberger B, Wöhler S, Streubel B, Formanek M, Petkov V, Puespoek A, et al. Antibiotic treatment is not effective in patients infected with *Helicobacter pylori* suffering from extra-gastric MALT lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:1370-5.
19. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*. 2003;101:2489-95.
20. ●● Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:6415-20.

## Bibliografía recomendada

**Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? Br J Haematol. 2007;136:521-38.**

*Es una actualización completa y explícita del linfoma MALT gástrico que no descuida ninguno de los aspectos relevantes.*

**Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Blood. 2003;101:2489-95.**

*Se adentra de forma correcta e integral en el tratamiento terapéutico de los linfomas MALT extragástricos.*

**Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23:6415-20.**

*Describe aspectos generales de los linfomas de la zona marginal extraganglionares, dejando un espacio importante en la relevancia del tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en el linfoma MALT gástrico.*