

# Erradicación de *Helicobacter pylori* en el tratamiento del linfoma MALT

CARLOS MONTALBÁN

Servicio de Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

El linfoma gástrico derivado del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) es el más frecuente de los linfomas extranodales. El estómago, en condiciones normales, no tiene tejido linfoide, pero con la infección por *Helicobacter pylori* aparece una infiltración por células linfoides en forma de gastritis folicular, caracterizada por la aparición de folículos reactivos en la mucosa e infiltración del epitelio y de los ganglios próximos al estómago por linfocitos B y T, constituyendo todo este complejo el MALT<sup>1</sup>. A partir de ese tejido linfoide reactivo pueden desarrollarse linfomas de bajo grado (linfoma MALT-BG) que reproducen la estructura del MALT y se caracterizan por la presencia de linfocitos derivados de la zona marginal que infiltran la mucosa, los folículos reactivos y las glándulas (lesión linfoepitelial)<sup>1</sup> y pueden infiltrar la pared del estómago, los ganglios peritoneales y sistémicos y la médula ósea. Además de diseminarse fuera del estómago pueden transformarse en linfomas con células grandes y mayor grado de agresividad histológica y clínica<sup>2</sup>. Clínicamente se caracterizan por presentar síntomas gástricos inespecíficos de larga duración. En la endoscopia hay infiltración del estómago con patrones diversos, incluyendo el engrosamiento de los pliegues, erosiones, úlceras o masas vegetantes. Aunque la infiltración pueda parecer localizada, en el estudio histológico hay siempre afectación de todo el estómago. Su diseminación y transformación da lugar a cuadros superponibles a linfomas nodales<sup>2</sup>.

## Relación de *H. pylori* con el linfoma MALT del estómago

En el 85-90% de los casos de linfoma MALT-BG gástrico coexiste una infección por *H. pylori*<sup>3</sup>. Hay una relación epidemiológica entre ambos<sup>4</sup>. En la gastritis folicular puede haber monoclonalidad y en los casos en que se transforman a linfoma ambos tienen la misma clonalidad<sup>5</sup>. El *H. pylori* estimula a los linfocitos T que dan lugar a una respuesta B policlonal y eventualmente monoclonal, constituyendo el linfoma<sup>6</sup>. En esta transformación se producen cambios moleculares, entre ellos, los que mejor se conocen son las traslocaciones t(11;18) y t(1;14)<sup>1</sup>. La evidencia definitiva de esta relación ha sido la demostración de que el linfoma MALT-BG gástrico localizado puede curarse tras erradicar el *H. pylori*<sup>6</sup>.

## Respuesta histológica del linfoma MALT-BG del estómago a la erradicación de *H. pylori*

El trabajo inicial de Wotherspoon et al<sup>6</sup> demostró que en 5 de 6 pacientes con linfoma MALT-BG gástrico localizado, éste desaparecía histológicamente después de la erradicación de *H.*

### Puntos clave

- La erradicación del *H. pylori* puede conseguir la desaparición histológica del 60-90% de los linfomas MALT de bajo grado del estómago cuando la afectación está limitada a esta zona. Es el tratamiento de primera línea en los casos asociados al germen.
- Los pacientes deben tener un estudio completo de extensión y algunos estudios específicos (ecoendoscopia gástrica y estudio del tubo digestivo) para confirmar que se encuentran en estadio I (enfermedad limitada al estómago).
- Después de la curación histológica del linfoma la mitad de los pacientes tienen una población clonal residual, que es la misma del tumor inicial. Estos casos deben controlarse estrechamente a largo plazo.
- La respuesta a la erradicación viene determinada por las características histológicas (ausencia de linfoma de alto grado), la penetración limitada en las capas de la pared del estómago y la ausencia de alteraciones moleculares.
- En los casos con enfermedad diseminada o con linfoma de alto grado, además del tratamiento específico con quimioterapia debe realizarse siempre erradicación de *H. pylori*.

*pylori*. Sin embargo, con instrumentos más finos de estudio (PCR para el gen *vIgH*), se vio que en algunos casos persistía clonalidad, lo que sugería la presencia de una población residual de linfocitos cuyo futuro se desconocía.

Otros estudios<sup>7-9</sup> confirmaron que en el 60-90% de los pacientes se consigue remisión histológica tras la erradicación y que en la mitad de ellos persiste monoclonalidad del gen de la *vIgH*. Se asumió que el proceso de curación podía ser progresivo: desaparición de la imagen macroscópica, desaparición histológica de la infiltración, desaparición en algún momento de la clonalidad y curación.

## Problemas pendientes después de la curación histológica

¿Se mantienen las remisiones a largo plazo?

Cuando las series se han seguido a largo plazo<sup>10-14</sup> (tabla 1) se ha visto que se obtiene regresión inicial del linfoma en el 50-100% de los pacientes y que, una vez alcanzada, se mantiene a

lo largo de los años, aunque con recaídas en alrededor del 10% de los casos. Está claro que efectivamente en los casos localizados de linfoma gástrico MALT-BG se produce, después de la erradicación de *H. pylori*, una curación histológica que se mantiene durante años.

### ¿Qué significa la persistencia de clonalidad?

En la mitad de los casos se encuentra clonalidad después de la regresión histológica, pero, en contra de la visión optimista inicial, la clonalidad permanece de manera estable o intermitente en la mitad de ellos<sup>11,13</sup>. Esto sugiere que persiste una población residual de los linfocitos tumorales. Se ha demostrado que en estos pacientes la clonalidad depende de linfocitos de las capas profundas de la mucosa y que el clon residual es idéntico al inicial, es decir, es una enfermedad mínima residual<sup>13</sup>. A pesar de esto, en la mayoría de las series la persistencia de clonalidad no ha favorecido la reaparición histológica del linfoma<sup>10-12</sup>.

### ¿Se curan definitivamente los pacientes que responden a la erradicación y no recaen?

Parece haber 2 grupos de pacientes: los que tienen una regresión histológica y molecular, que pueden considerarse curados, y los que presentan regresión histológica y clonalidad persistente, en los que la evolución a largo plazo es desconocida; no se sabe si están o no curados<sup>13</sup>.

### ¿De qué factores depende la respuesta a la erradicación?

En los primeros estudios se pudo observar que en los pacientes que no respondían a la erradicación y se operaban, se encontraba infiltración hasta las capas profundas de la pared del estómago y/o componente de linfoma de alto grado<sup>8</sup>, lo que hacía que el linfoma fuera ya independiente del estímulo antigénico y autónomo en su crecimiento. Utilizando la ecoendoscopia como parte del estudio de extensión, se ha confirmado que los pacientes con menor penetración del linfoma en la pared del estómago tienen mayor probabilidad de responder que los que tienen infiltración de capas profundas y/o ganglios próximos al estómago<sup>15,16</sup>. Las alteraciones moleculares influyen de manera determinante en la respuesta al tratamiento: los linfomas MALT-BG del estómago con las alteraciones cromosómicas t(11;18) y t(1;14) no responden a la erradicación<sup>17</sup>, o lo hacen

fugazmente, con recaídas rápidas. Tampoco responden los linfomas que han perdido moléculas coestimuladoras CD40, CD80 y CD86<sup>18</sup>.

Los casos no relacionados con *H. pylori* no responden a la erradicación<sup>14,19</sup>, en parte porque pueden estar relacionados con otros desencadenantes y porque la mayoría tienen t(11;18)<sup>19</sup>. La excepción son los casos relacionados con *H. heilmannii*, que también responde a los antibióticos<sup>20</sup>.

También puede influir el tipo de *H. pylori*, ya que los linfomas asociados a cepas CagA+ tienen con mayor frecuencia t(11;18) y no responden al tratamiento de erradicación.

### ¿Qué factores intervienen en la recaída del linfoma?

El factor fundamental es la reinfección por *H. pylori*, que puede reactivar una posible población mínima residual o poner en marcha de nuevo los acontecimientos que han conducido al linfoma<sup>21</sup>.

### Planteamiento estratégico del tratamiento de los linfomas MALT-BG del estómago

El primer paso inexcusable es que el diagnóstico de linfoma MALT del estómago es histológico. Para ello no es necesaria la cirugía y debe hacerse en biopsias obtenidas por endoscopia. Se necesitan muestras adecuadas para los diferentes estudios y considerar la heterogeneidad de la infiltración, hay que obtener biopsias de áreas sospechosas y de otras aparentemente no afectadas de *fundus*, cuerpo y antro. Las muestras deben ser estudiadas por expertos, ya que los cambios son sutiles pero diagnósticos y pueden pasar desapercibidos; hay que utilizar técnicas inmunohistoquímicas y moleculares<sup>1</sup>. Debe buscarse la presencia del *H. pylori* con los múltiples métodos habituales (identificación histológica, cultivo de las biopsias, prueba de aliento, serología) que permiten identificarlo en el 90-95% de los casos en que esté presente.

Dado que sólo deben tratarse con erradicación de *H. pylori* los linfomas MALT-BG con enfermedad limitada al estómago es necesario realizar un estudio de extensión como en un linfoma nodal: estudiar la sangre periférica y la médula ósea (citología, histología e inmunofenotipo), métodos de imagen para buscar la posible afectación ganglionar (tomografía computarizada), del intestino delgado (radiografía) o del colon (radiografía o colonoscopia) y utilizar ecoendoscopia para valorar la infiltración de las diferentes capas del estómago y ganglios próximos. Con estos datos hay que determinar la extensión del linfoma

**Tabla 1.** Tratamiento de linfoma MALT de bajo grado gástrico localizado con erradicación de *Helicobacter pylori*. Seguimiento a largo plazo

	Remisión completa (%)	Seguimiento (meses)	Recaídas (%)	Monoclonalidad (%)	Monoclonalidad persistente (%)
Isaacson <sup>10</sup>	6/ 6 (100)	72	0	1/ 6 (19)	16
Steinbach <sup>14</sup>	17/ 24 (50)	41	-	10/ 14 (71)	50
Thiede <sup>13</sup>	77/ 97 (79)	20,5	8/ 77 (10)	-	50
Bertoni <sup>12</sup>	105/ 189 (55)	-	-	14/ 54 (41)	-
Montalbán <sup>11</sup>	18/ 19 (95)	37	1/ 18 (5)	12/ 18 (61)	50

**Tabla 2.** Gradación histológica de las lesiones del estómago para el diagnóstico y seguimiento del linfoma MALT de bajo grado

Gradación	Descripción	Rasgos histológicos
0	Normal	Células plasmáticas aisladas en lámina propia. No folículos
1	Gastritis crónica activa	Pequeños grupos de linfocitos en la lámina propia. Ni folículos ni lesión linfocitocitaria
2	Igual con formación clara de folículos	Folículos prominentes en la lámina propia rodeados de células plasmáticas. No lesión linfocitocitaria
3	Infiltrado linfocitario en lámina propia sospechoso, probablemente benigno	Folículos frecuentes en la lámina propia rodeados de linfocitos que la infiltran y ocasionalmente de lesión linfocitocitaria
4	Infiltrado linfocitario en lámina propia, probablemente maligno	Folículos linfocitarios rodeados de células centrocitoides que infiltran difusamente la lámina propia
5	Linfoma MALT de bajo grado	Infiltrado característico y lesión linfocitocitaria

Tomada de Wotherspoon et al.<sup>6</sup>

siguiendo los estadios de Ann Arbor/Lugano<sup>22</sup> (tabla 2). Una vez establecido que se trata de un linfoma MALT-BG gástrico en estadio I se debe llevar a cabo la erradicación convencional, con triple terapia (claritromicina, amoxicilina y omeprazol o combinación equivalente) durante 15 días, para asegurar la erradicación eficaz del *H. pylori*.

#### Seguimiento de los pacientes a corto y largo plazo

Hay que constatar la erradicación del *H. pylori* y, si no se ha conseguido, iniciar tratamiento de segunda línea. Debe hacerse un primer control a los 2-3 meses y obtener de nuevo muestras de diferentes zonas del estómago para histología, estudio molecular y cultivo de *H. pylori*. La histología debe valorarse según los criterios de Wotherspoon<sup>6</sup> (tabla 3) y se debe confirmar la erradicación del *H. pylori*. Cabe esperar una respuesta histológica al cabo de 2-6 meses, pero a veces puede retrasarse más. No se debe considerar fracaso terapéutico hasta que no hayan pasado 12 meses de la erradicación eficaz. En los casos en que a pesar de una erradicación eficaz de *H. pylori* no se haya conseguido una remisión histológica, no tiene sentido intentar un nuevo tratamiento con antibióticos y se debe iniciar tratamiento con quimioterapia, como en cualquier otro linfoma de bajo

grado. El primer año deben hacerse controles cada 3-4 meses; el segundo, cada 6 meses, y después anualmente, considerando esencial controlar el mantenimiento de la remisión histológica, la evolución de la respuesta molecular, descartar una posible reinfección por *H. pylori* (la causa mejor conocida de recaída) y controlar otro riesgo también ligado a la infección por *H. pylori*, como la aparición de un carcinoma de estómago, lo que no es raro en los pacientes con linfoma gástrico<sup>23</sup>.

#### Otras situaciones en las que hay que considerar la erradicación de *H. pylori*

Algunos casos en estadio II<sub>1</sub> pueden responder al tratamiento de erradicación<sup>15</sup> y también hay referencias de respuesta de linfomas MALT de alto grado localizados<sup>16,24</sup>, aunque no es una situación todavía bien definida. En los casos de bajo grado diseminados o de alto grado que se traten con quimioterapia u otras modalidades terapéuticas es imprescindible hacer también erradicación para prevenir recaídas locales de linfoma MALT-BG favorecido por la presencia continuada del germen<sup>25</sup>.

#### Bibliografía



**Tabla 3.** Extensión del linfoma del estómago. Sistema de Lugano\*

Estadio I	Extensión limitada al estómago
Estadio II <sub>1</sub>	Extensión a ganglios abdominales proximales al estómago
Estadio II <sub>2</sub>	Extensión a ganglios abdominales distantes del estómago
Estadio II <sub>E</sub>	Afectación de vísceras abdominales
Estadio IV* <sup>**</sup>	Afectación fuera del abdomen (ganglios, médula ósea, pulmón, etc.)

\* Modificación del sistema de Musshoff, que a su vez modifica el Sistema de Ann Arbor, incluyendo subestadios en el estadio II

\*\* El estadio III de Ann Arbor, afectación a ambos lados del diafragma, se incluye en el estadio IV.

Tomada de Rohatiner et al.<sup>22</sup>

1. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol* 1999;10:637-45.
2. Montalbán C, Castrillo JM, Abraira V, et al. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol* 1995;6:355-62.
3. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6.
4. Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *New Eng J Med* 1994;330:1267-71.
5. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to ucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. *N Eng J Med* 1998;338:804-10.
6. Wotherspoon A, Dogliani C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.
7. Roggero E, Zucca E, Pinnotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995;122:767-9.

## Bibliografía recomendada

8. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:1591-4.
9. Montalbán C, Manzanal A, Boixeda D, 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):S37-9.
10. Issacson PG, Diss TC, Wotherspoon AC, Barbazza R, De Boni M, Doglioni C. Long term follow up of gastric MALT lymphoma treated by eradication of *H. pylori* with antibiotics. *Gastroenterology* 1999;117:750-1.
11. Montalbán C, Santon A, Boixeda D, et al. Treatment of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long term results after sequential histologic and molecular follow-up. *Haematologica* 2001;86:609-17.
12. Bertoni F, Conconi A, Capella C, et al. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. *Blood* 2002;99:2541-4.
13. Thiede C, Wundisch T, Alpen B, et al. Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of *Helicobacter pylori* infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:1600-9.
14. Steinbach G, Ford R, Glober G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.
15. Ruskoné-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48:297-303.
16. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:454-60.
17. Liu H, Ruskoné-Fourmestraux A, Laverne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *H. pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357:39-40.
18. De Jong D, Vyth-Dreese F, Dellemijn T, et al. Histological and immunophenotypic parameters to predict treatment outcome of *Helicobacter pylori* eradication in low-grade gastric MALT lymphoma. *Jour Pathol* 2001;193:318-24.
19. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori* negative gastric MALT lymphoma [en prensa]. *Blood* 2002-2003. [Disponible en Blood On Line].
20. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118:821-8.
21. Cammmarota G, Montalto M, Tursi A, et Vecchio TM, Fedeli G, Gasbarrini G. *Helicobacter pylori* reinfection and rapid relapse of low-grade gastric lymphoma. *Lancet* 1995;345:192.
22. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report of a workshop convened to discuss the pathological staging classification of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994;5:397-400.
23. Montalbán C, Castrillo JM, López-Avente G, et al. Other cancers in patients with gastric MALT lymphoma. *Leuk-Lymphoma* 1999;33:161-8.
24. Morgner A, Miehke S, Fischbach W, et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 2001;19:2041-8.
25. Boot H, de Jong D, van Herde P, Taal BG. The role of *Helicobacter pylori* in high grade MALT lymphoma. *Lancet* 1995;346:448-9.

**Wotherspoon A, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.**

*Artículo clave en la historia del linfoma MALT gástrico y de su tratamiento (y probablemente en el de otros linfomas extranodales). Por primera vez, se emplea la erradicación de H. pylori como tratamiento del linfoma MALT de bajo grado, se demuestra su curación histológica, la persistencia de la monoclonalidad y el sistema de valoración para el seguimiento de los cambios histológicos. Demostración definitiva de que una neoplasia puede depender todavía de los estímulos que la desencadenaron y que la eliminación de ese estímulo antigénico, producido por una bacteria, puede curar una neoplasia.*

**Thiede C, Wundisch T, Alpen B, et al. Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of *Helicobacter pylori* infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:1600-9.**

*En los casos con remisión histológica pero con persistencia de la donalidad, ésta depende de una población tumoral residual que es la misma del tumor inicial. Es además un estudio a largo plazo de la evolución de los casos de linfoma MALT en remisión histológica. Plantea la existencia de 2 formas de evolución después del tratamiento de erradicación y respuesta histológica: los que tienen respuesta histológica y molecular mantenida (que probablemente se han curado) y aquellos con respuesta histológica y monoclonalidad persistente o intermitente, que no pueden catalogarse de forma definitiva como curados.*

**Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:454-60.**

*La penetración del linfoma a ganglios perigástricos demostrada con ecoendoscopia es uno de los factores definitivos asociados a la falta de respuesta del linfoma a la erradicación de H. pylori. Algunos casos con componente de linfoma de alto grado pero sin penetración profunda a través de las capas de la pared gástrica pueden también curarse histológicamente después de la erradicación de H. pylori.*

**Liu H, Ye H, Ruskoné-Fourmestraux A, et al. t(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-94.**

*Confirmación en una serie larga multicéntrica que los pacientes cuyo linfoma MALT gástrico tiene la traslocación t(11;18) no van a responder a la erradicación de H. pylori y van a requerir otras medidas terapéuticas.*

**Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2001;96:410-9.**

*Excelente revisión de la patogenia, histología, patología molecular, clínica y tratamiento del linfoma MALT del estómago.*