Con el aval científico de:

SEOM
Sociedad Española de Oncología Médica

Organizado por

GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

VII Curso GOTEL de Formación en Linfomas

LINFOMAS GASTROINTESTINALES

Ricardo Sánchez-Escribano

Hospital Universitario de Burgos

Sacyl

Linfomas gastrointestinales

Organizado por
GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

Table 1. WHO 2008: the mature B-cell neoplasms.

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable
    *Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma**
    *Hairy cell leukemia-variant**
Lymphoplasmacytic lymphoma
    Waldenström macroglobulinemia
Heavy chain diseases
    Alpha heavy chain disease
    Gamma heavy chain disease
    Mu heavy chain disease
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extraosseous plasmacytoma
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone B-cell lymphoma (MZL)
    Pediatric type nodal MZL
Follicular lymphoma
    Pediatric type follicular lymphoma
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Mantle cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified
    T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
    DLBCL associated with chronic inflammation
    Epstein-Barr virus (EBV)$^+$ DLBCL of the elderly
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
Primary cutaneous DLBCL, leg type
ALK$^+$ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease
Burkitt lymphoma
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma

Hodgkin Lymphoma
Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma
Classical Hodgkin lymphoma
    Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
    Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
    Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
    Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

Table 2. WHO 2008: the mature T-cell and NK-cell neoplasms.

T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
Chronic lymphoproliferative disorder of NK-cells*
Aggressive NK cell leukemia
Systemic EBV$^+$ T-cell lymphoproliferative disease of childhood (associated with chronic active EBV infection)
Hydroa vacciniforme-like lymphoma
Adult T-cell leukemia/ lymphoma
Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-*associated* T-cell lymphoma
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30$^+$ T-cell lymphoproliferative disorder
    Lymphomatoid papulosis
    Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma
*Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8$^+$ cytotoxic T-cell lymphoma**
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
*Primary cutaneous small/medium CD4$^+$ T-cell lymphoma**
Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK$^+$
*Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK$^-$**

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO classification of tumours of haematopoetic and lymphoid tissues.
4th ed. Lyon: IARC; 2008.

Agenda de la presentación

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- Aspectos epidemiológicos
- Linfomas gástricos
  - MALTomas
  - DLBCL
- Linfomas intestinales
  - IPSID
  - EATL
- Conclusiones

Linfomas gastrointestinales

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Generalidades

Generalidades

Organizado por
GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- Los linfomas primarios de TGI son raros (1-2% tumores gástricos) pero la afectación secundaria es habitual (10% NHLs al diagnóstico y hasta un 60% in autopsias)

Generalidades

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- Los linfomas primarios de TGI son raros (1-2% tumores gástricos) pero la afectación secundaria es habitual (10% NHLs al diagnóstico y hasta un 60% in autopsias)
- Presentación habitual como localizados (IE/IIE)

Generalidades

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- Los linfomas primarios de TGI son raros (1-2% tumores gástricos) pero la afectación secundaria es habitual (10% NHLs al diagnóstico y hasta un 60% in autopsias)
- Presentación habitual como localizados (IE/IIE)
- Sintomatología inicial:

Generalidades

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- Los linfomas primarios de TGI son raros (1-2% tumores gástricos) pero la afectación secundaria es habitual (10% NHLs al diagnóstico y hasta un 60% in autopsias)
- Presentación habitual como localizados (IE/IIE)
- Sintomatología inicial:
  - Dolor

Generalidades

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- Los linfomas primarios de TGI son raros (1-2% tumores gástricos) pero la afectación secundaria es habitual (10% NHLs al diagnóstico y hasta un 60% in autopsias)
- Presentación habitual como localizados (IE/IIE)
- Sintomatología inicial:
  - Dolor
  - Anorexia

Generalidades

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- Los linfomas primarios de TGI son raros (1-2% tumores gástricos) pero la afectación secundaria es habitual (10% NHLs al diagnóstico y hasta un 60% in autopsias)
- Presentación habitual como localizados (IE/IIE)
- Sintomatología inicial:
  - Dolor
  - Anorexia
  - Sangrado

Generalidades

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

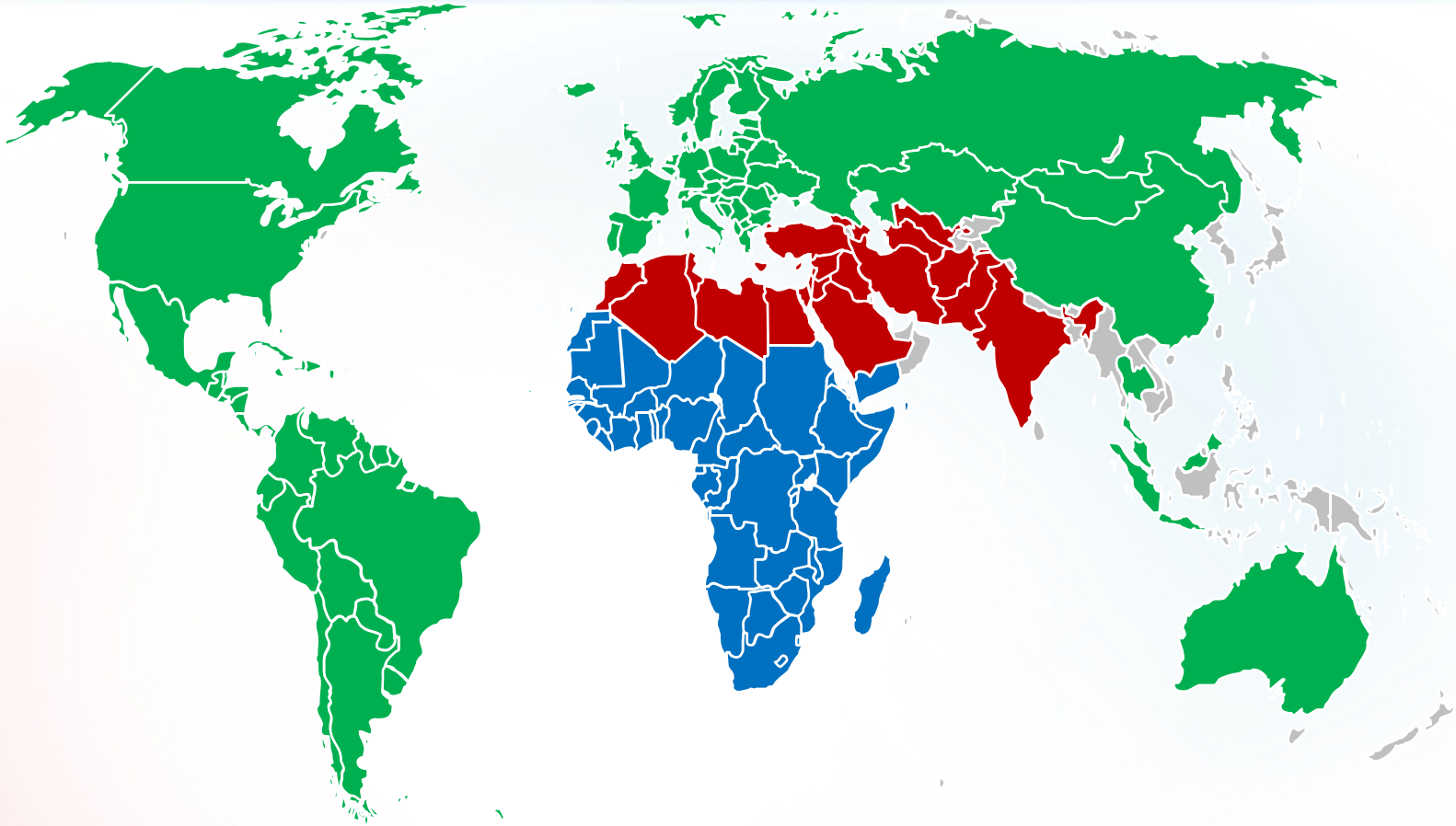
- Los linfomas primarios de TGI son raros (1-2% tumores gástricos) pero la afectación secundaria es habitual (10% NHLs al diagnóstico y hasta un 60% in autopsias)
- Presentación habitual como localizados (IE/IIE)
- Sintomatología inicial:
  - Dolor
  - Anorexia
  - Sangrado
  - Síntomas B

Generalidades

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- Los linfomas primarios de TGI son raros (1-2% tumores gástricos) pero la afectación secundaria es habitual (10% NHLs al diagnóstico y hasta un 60% in autopsias)
- Presentación habitual como localizados (IE/IIE)
- Sintomatología inicial:
  - Dolor
  - Anorexia
  - Sangrado
  - Síntomas B
  - Perforación poco frecuente (1.8% en gástrico y 9.4% en SI)

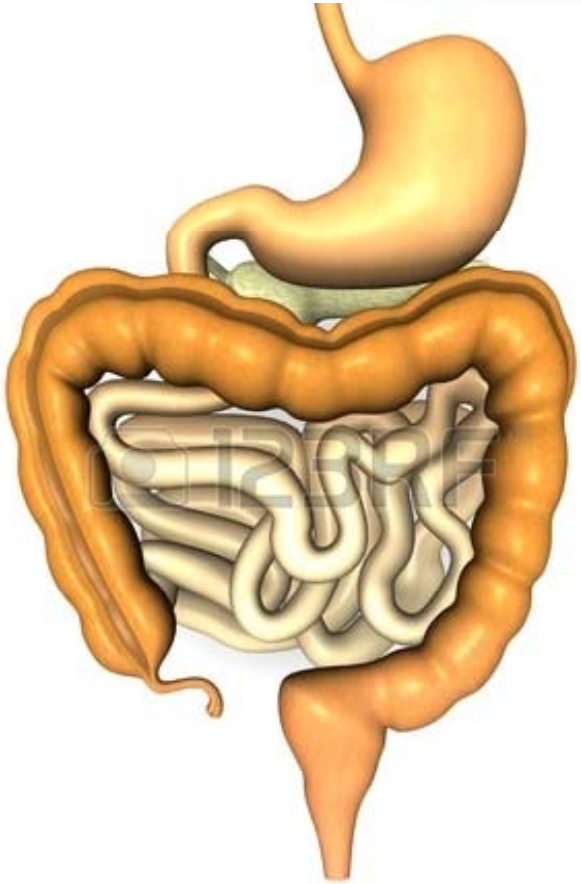
Distribución geográfica



- Burkitt
- Gastrico extranodal
- Intestinal primario

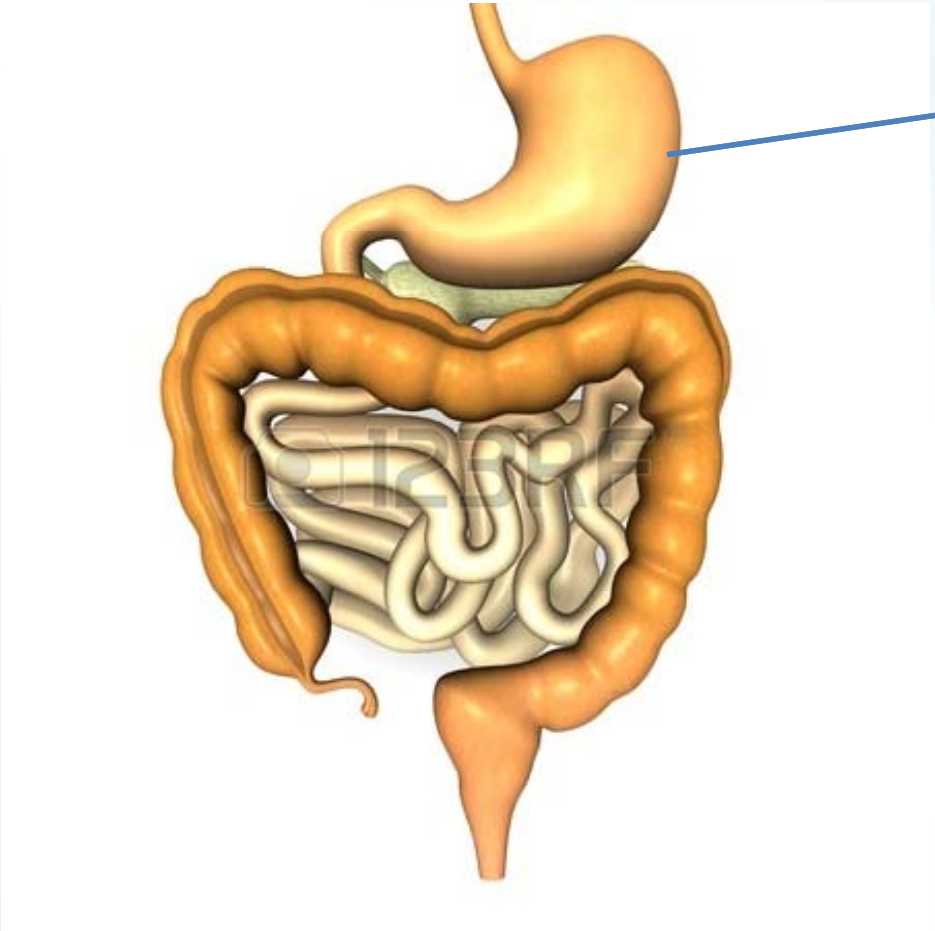
Distribución por localizaciones

Organizado por
GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es



Distribución por localizaciones

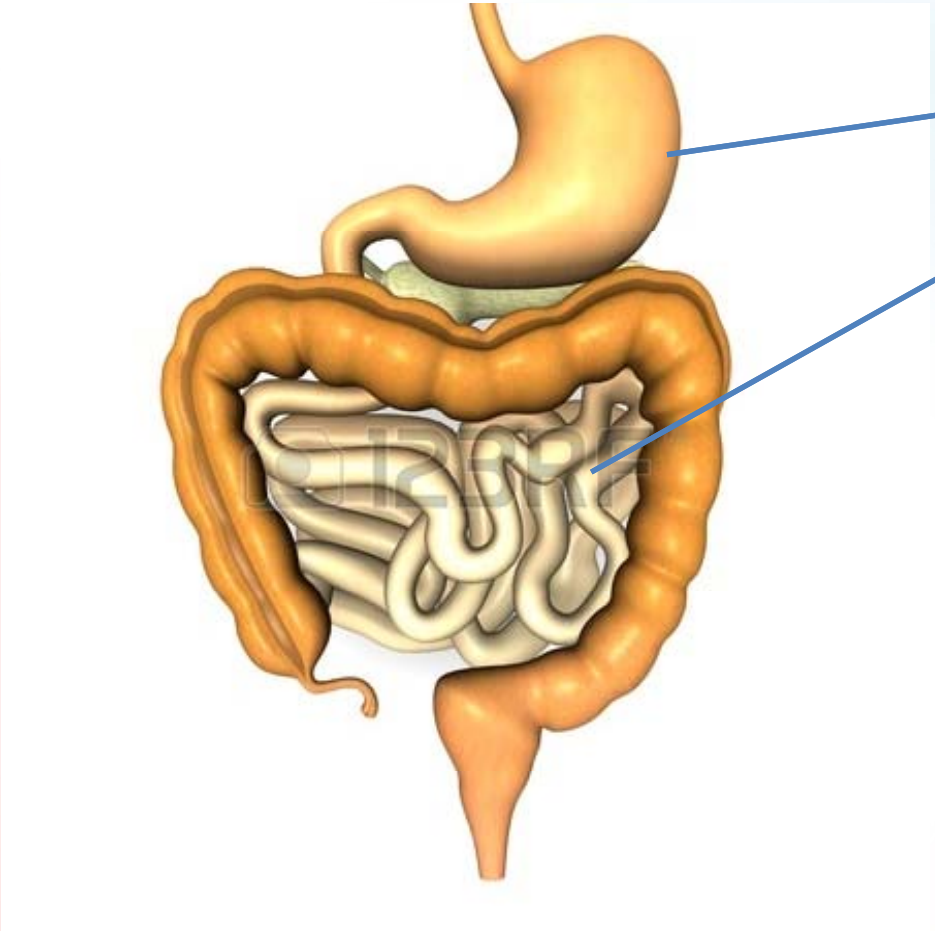
Organizado por
GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es



ESTÓMAGO 68%

Distribución por localizaciones

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

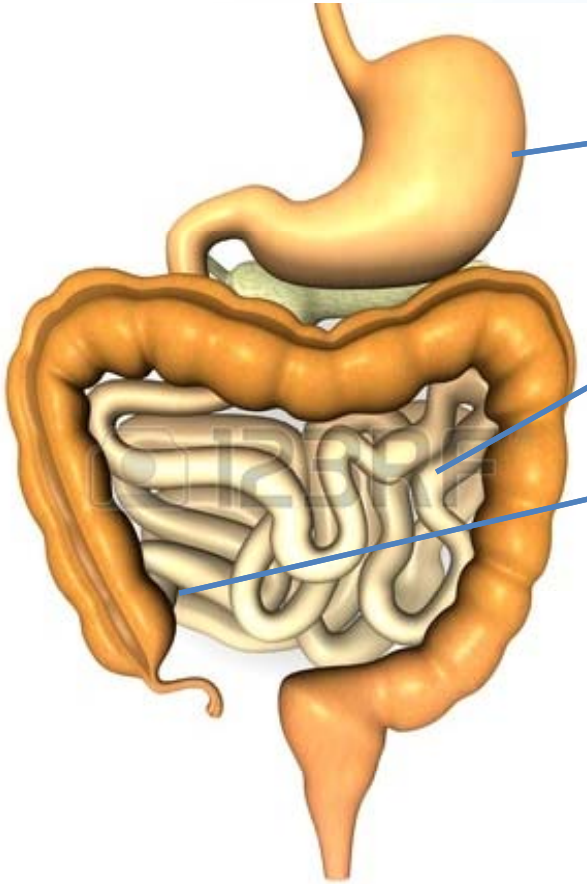


ESTÓMAGO 68%

Delgado 9%

Distribución por localizaciones

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es



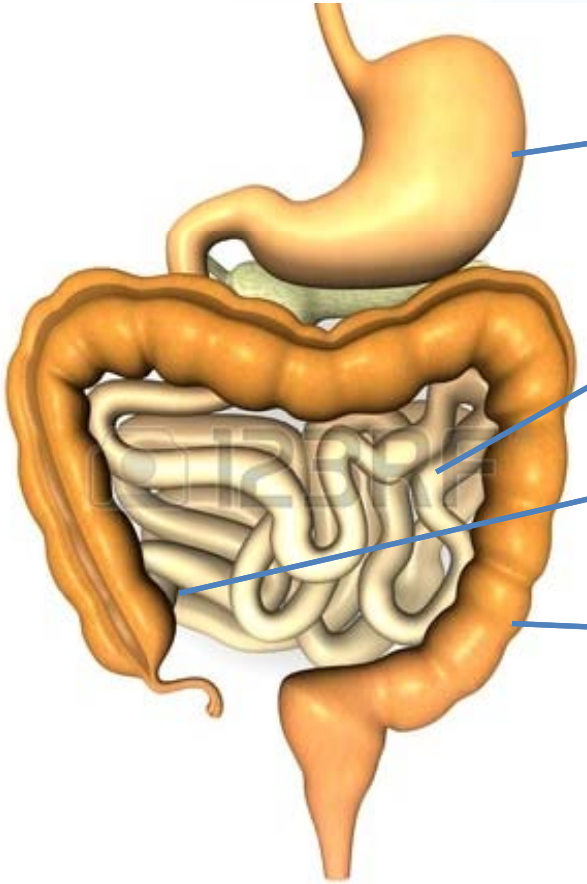
ESTÓMAGO 68%

Delgado 9%

Ileo-cecal 7%

Distribución por localizaciones

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es



ESTÓMAGO 68%

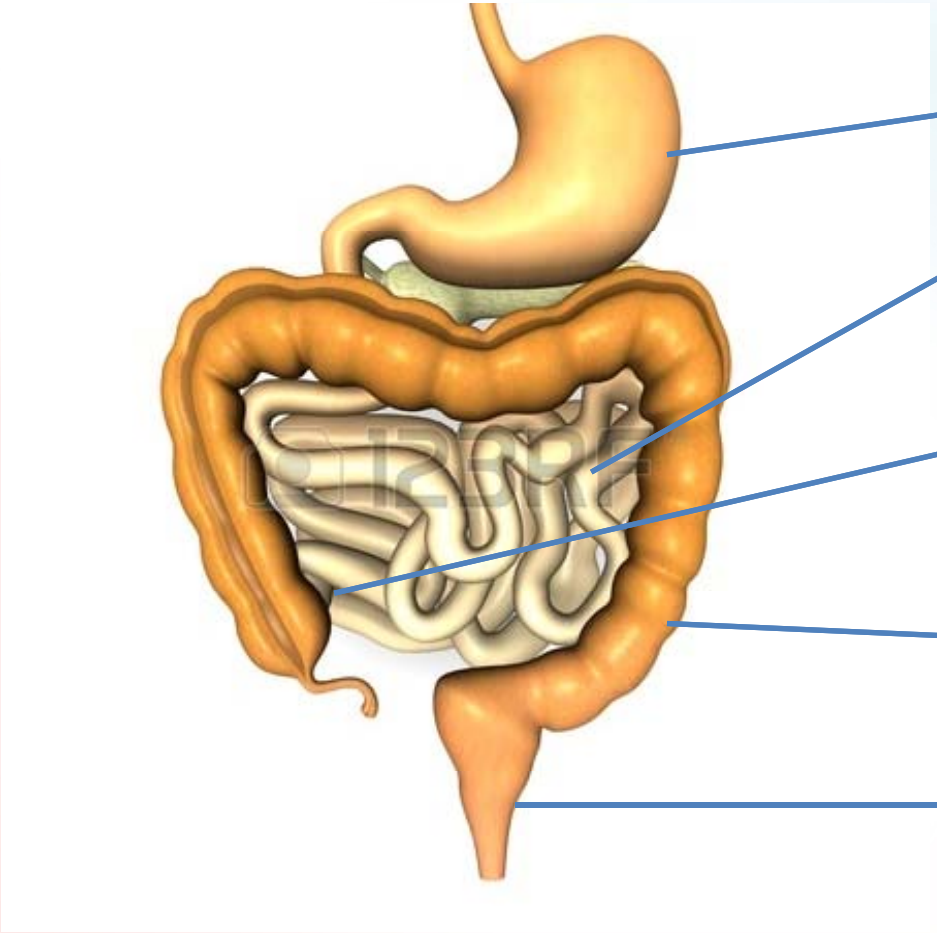
Delgado 9%

Ileo-cecal 7%

Difuso colónico 1%

Distribución por localizaciones

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es



ESTÓMAGO 68%

Delgado 9%

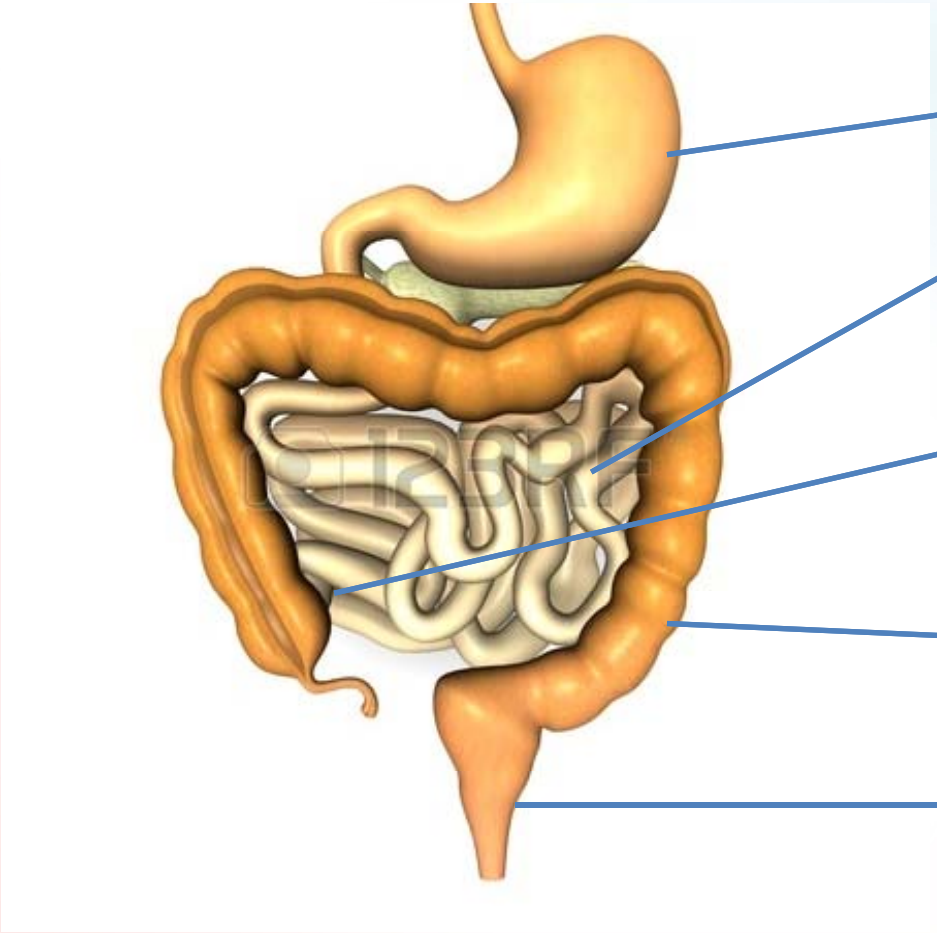
Ileo-cecal 7%

Difuso colónico 1%

Recto 2%

Distribución por localizaciones

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es



ESTÓMAGO 68%

Delgado 9%

Ileo-cecal 7%

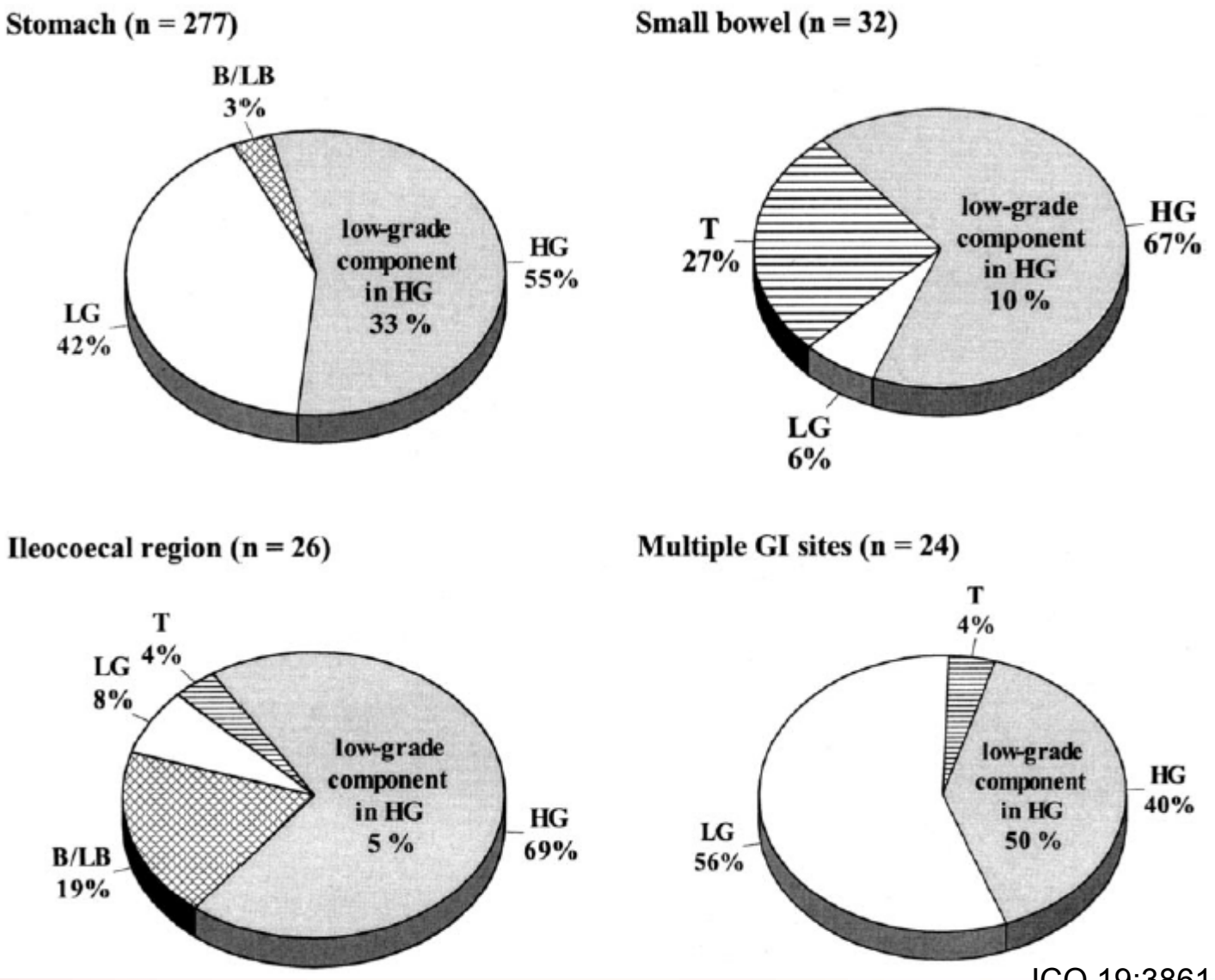
Difuso colónico 1%

Recto 2%

Politópico 13%

Histopatología

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es



JCO 19:3861-3873,2001

Etiología

- H. pylori infection (MALT lymphoma)
- Autoinmune diseases
- Immunodeficency and immunosupression
- Celiac disease (Enteropathy-Associated T cell lymphoma)
- Inflamatory bowell disease ? (azathioprine, 6-MP, infliximab, etanercept)
- Nodular lymphoid hyperplasia

Table 1. Demographics and Lymphoma Detail

	N	Percent
Subjects		
Male	32	57
Female	24	43
Age, mean years (SD, range)	62 (15, 29–86)	
Lymphoma type		
Diffuse large B cell	30	54
Extranodal marginal zone (MALT lymphoma)	16	29
Burkitt-like	4	7
Follicular	5	9
Peripheral T cell	1	2
Location		
Primary GI tract only	47	84
Nodal involvement	9	16
Stomach	28	50
Small bowel (includes duodenum)	16	29
Colon	12	21
Risk factors*		
H. pylori	11	20
In MALT lymphoma	7/16	44
In diffuse large B cell	4/30	13
Post-transplant	4	7
Celiac disease	0	0
Ulcerative colitis	1	2
HIV positivity	0	0

Am J Gastroenterol 2008;103:1702-1769

Table 1. Demographics and Lymphoma Detail

	N	Percent
Subjects		
Male	32	57
Female	24	43
Age, mean years (SD, range)	62 (15, 29–86)	
Lymphoma type		
Diffuse large B cell	30	54
Extranodal marginal zone (MALT lymphoma)	16	29
Burkitt-like	4	7
Follicular	5	9
Peripheral T cell	1	2
Location		
Primary GI tract only	47	84
Nodal involvement	9	16
Stomach	28	50
Small bowel (includes duodenum)	16	29
Colon	12	21
Risk factors*		
H. pylori	11	20
In MALT lymphoma	7/16	44
In diffuse large B cell	4/30	13
Post-transplant	4	7
Celiac disease	0	0
Ulcerative colitis	1	2
HIV positivity	0	0

Am J Gastroenterol 2008;103:1702-1769

Table 1. Demographics and Lymphoma Detail

	N	Percent
Subjects		
Male	32	57
Female	24	43
Age, mean years (SD, range)	62 (15, 29–86)	
Lymphoma type		
Diffuse large B cell	30	54
Extranodal marginal zone (MALT lymphoma)	16	29
Burkitt-like	4	7
Follicular	5	9
Peripheral T cell	1	2
Location		
Primary GI tract only	47	84
Nodal involvement	9	16
Stomach	28	50
Small bowel (includes duodenum)	16	29
Colon	12	21
Risk factors*		
H. pylori	11	20
In MALT lymphoma	7/16	44
In diffuse large B cell	4/30	13
Post-transplant	4	7
Celiac disease	0	0
Ulcerative colitis	1	2
HIV positivity	0	0

Am J Gastroenterol 2008;103:1702-1769

Organizado por

GOTEL

Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas

www.grupolinfomas.es

Linfomas gastrointestinales

LINFOMAS GÁSTRICOS

Linfomas gástricos

Linfomas gástricos

- 68-75% GI linfomas

Linfomas gástricos

Organizado por
GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- 68-75% GI linfomas
- 3% tumores gástricos, 10% de todos los linfomas

Linfomas gástricos

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- 68-75% GI linfomas
- 3% tumores gástricos, 10% de todos los linfomas
- Pico de incidencia 50-60a ligero predominio en varones

Linfomas gástricos

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- 68-75% GI linfomas
- 3% tumores gástricos, 10% de todos los linfomas
- Pico de incidencia 50-60a ligero predominio en varones
- Síntomas habituales de otras patologías gástricas pero..:

Linfomas gástricos

- 68-75% GI linfomas
- 3% tumores gástricos, 10% de todos los linfomas
- Pico de incidencia 50-60a ligero predominio en varones
- Síntomas habituales de otras patologías gástricas pero..:
  - Síntomas B en 12%

Linfomas gástricos

- 68-75% GI linfomas
- 3% tumores gástricos, 10% de todos los linfomas
- Pico de incidencia 50-60a ligero predominio en varones
- Síntomas habituales de otras patologías gástricas pero..:
  - Síntomas B en 12%
  - Hematemesis/melena infrecuente

Estadificación

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

	Ann-Arbor	Radaszkiewicz	Lugano	Paris
TGI	**IE**	**IE**	**I**	**TN0M0**
Mucosa/submucosa	IE	IE1	I	T1N0M0
Muscularis p/subserosa	IE	IE2	I	T2N0M0
Serosa	IE	IE2	I	T3N0M0
Extensión Intraabdom			II	
Adyacentes	IE	IE	IIE	T4N0M0
N regional	IIE	IIE	II1	TN1M0
N infradiaf dist	IIE	IIE	II2	TN2M0
Enfermedad diseminada			IV	
N Supradiaf	IIIE	IIIE	IV	TN3M0
GI no cont	IVE	IVE	IV	TNM1
Metastasis	IVE	IVE	IV	TNM2
BM	IVE	IVE	IV	TNMB1

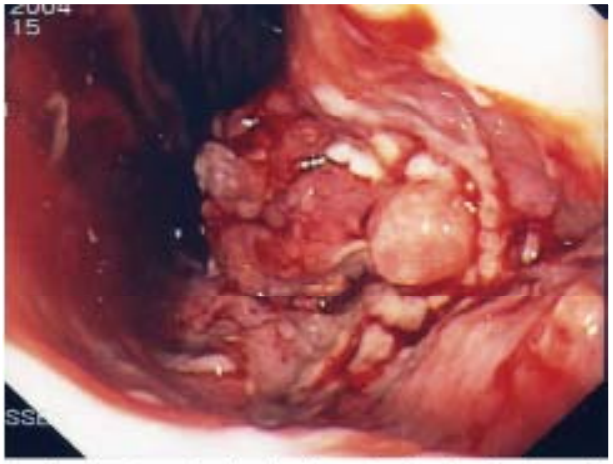
Hallazgos endoscópicos

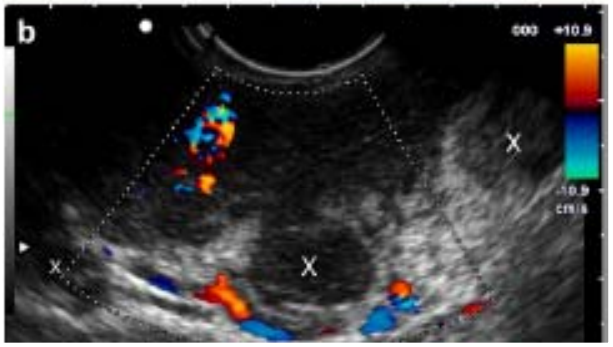
- Eritema de mucosa, lesión polipoide con/sin ulceración, úlcera gástrica/duodenal, nodularidad, engrosamiento de pliegues (aspecto cerebroide)

- Biópsia múltiple (conseguir el mayor material posible)

- EUS: profundidad de invasión y ganglios perigástricos, correlación histopatológica

  - EUSpara evaluación N: precisión subóptima , sube hasta 90% si se asocia FNA





Valor de EUS en estadificación

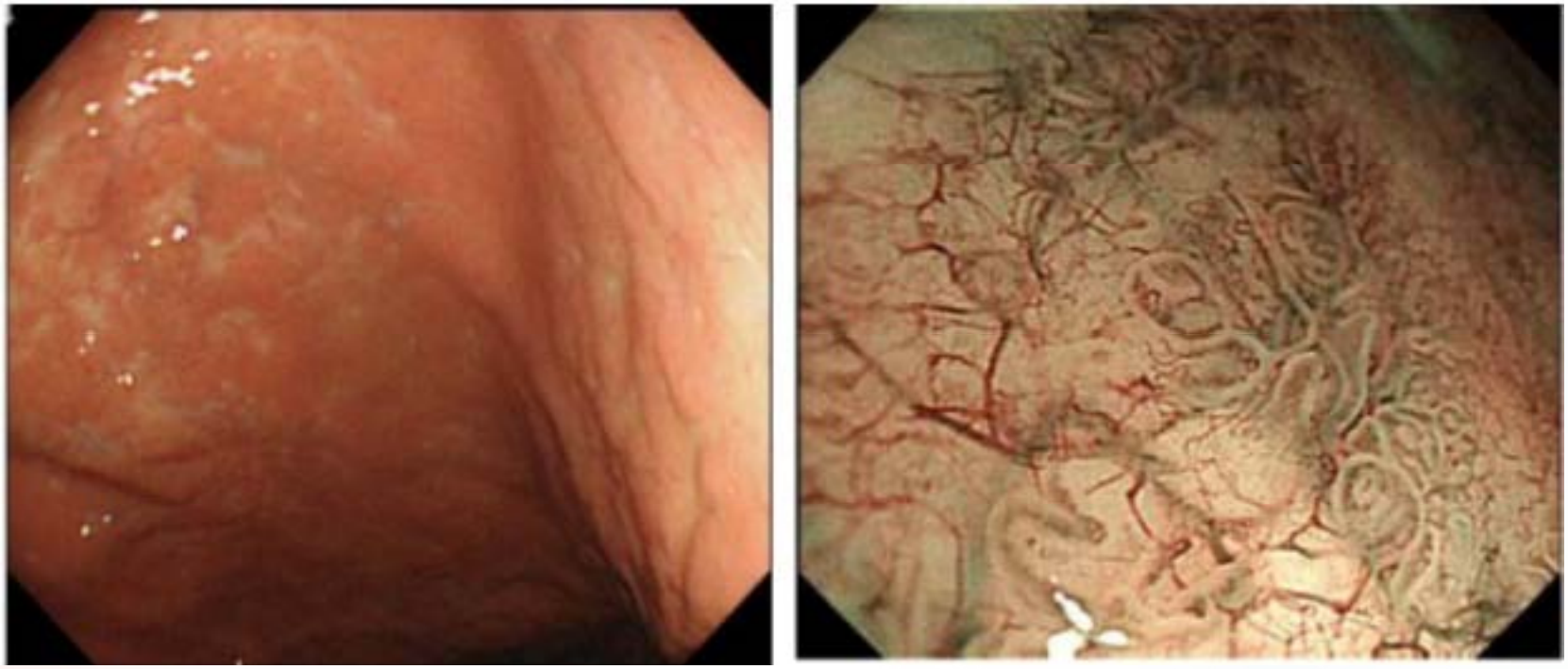
Organizado por
GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

Table 3
Accuracy of EUS in staging gastric lymphoma.

Author	No. of Patients (n)	T-stage	N-stage
Fujishima et al. [12]	11	91%	82%
Caletti et al. [15]	44	92%	77%
Schüder et al. [13]	10	80%	90%
Palazzo et al. [14]	24	91%	83%

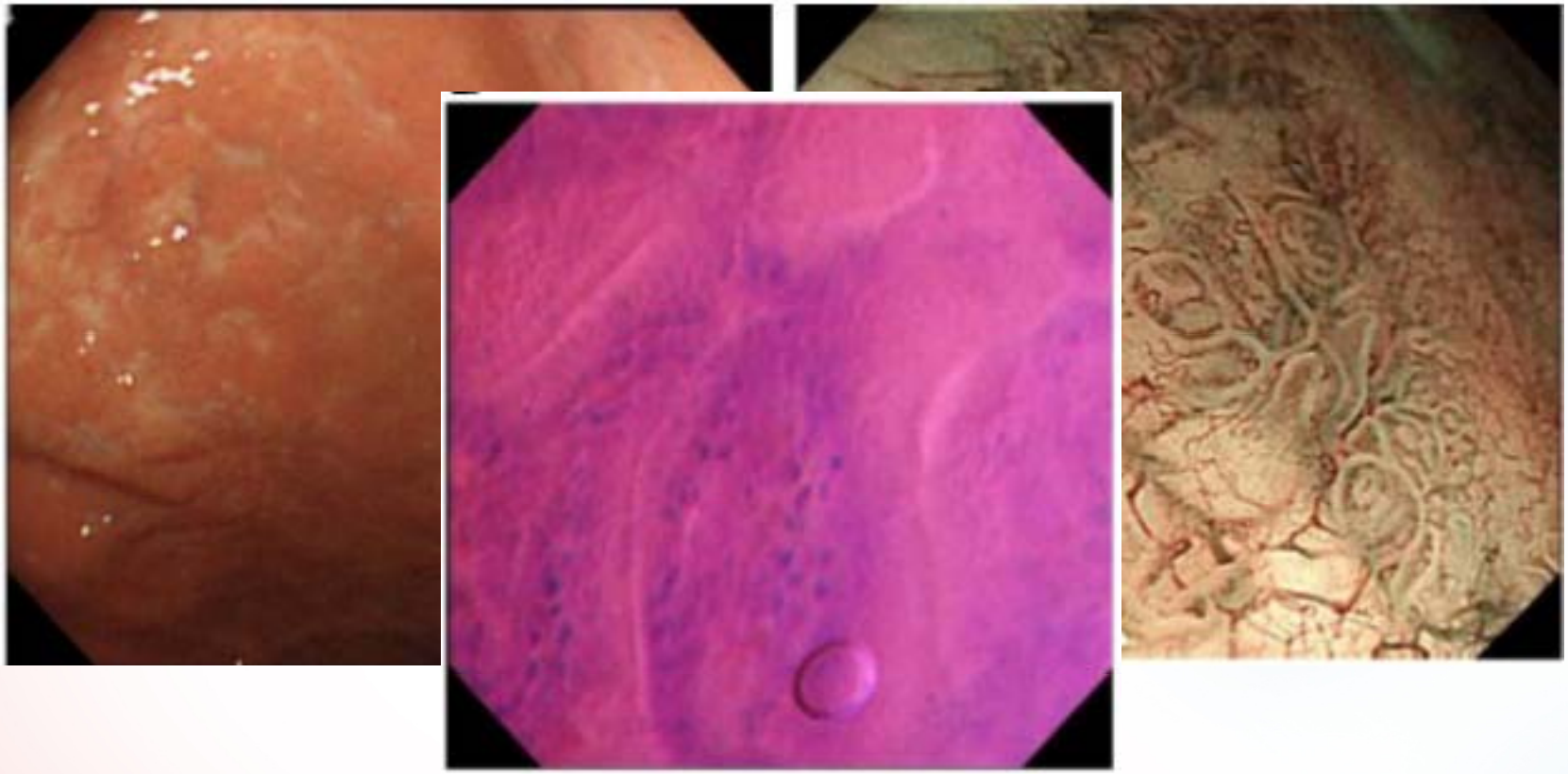
Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 23 (2009) 671–678

Magnificación: NBI y Endocitoscopia



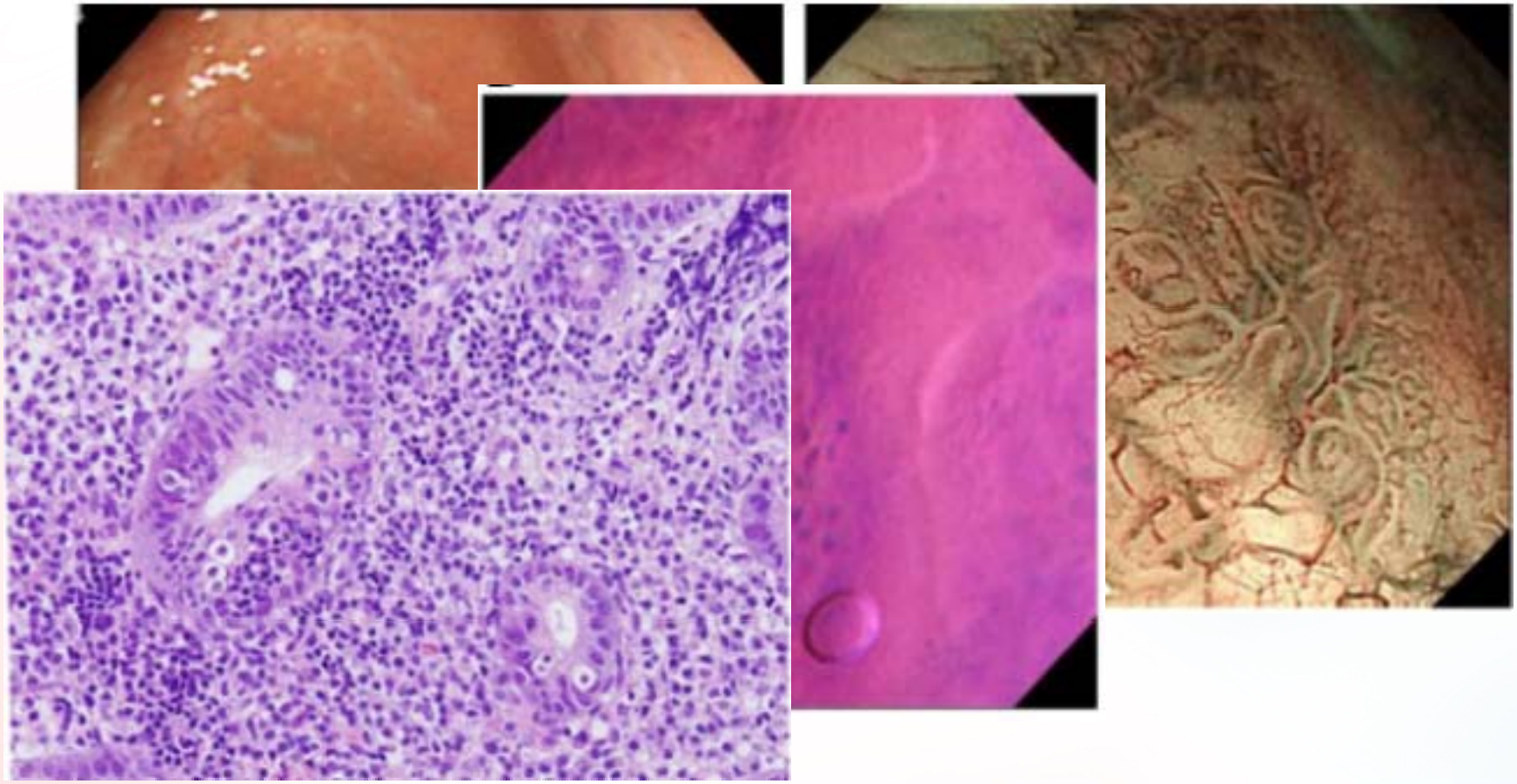
Isomoto et al. BMC Gastroenterology 2013, 13:174

Magnificación: NBI y Endocitoscopia



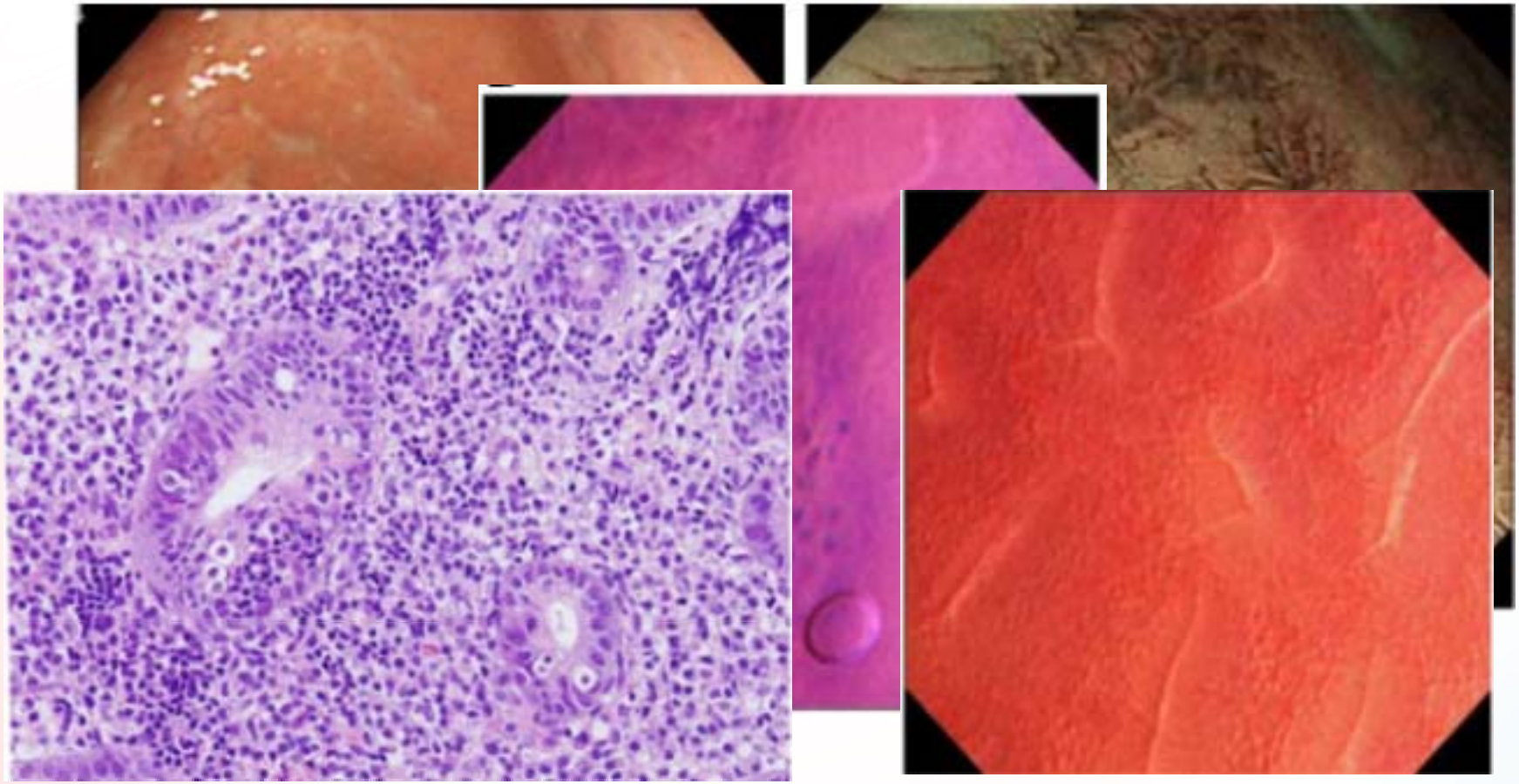
Isomoto et al. BMC Gastroenterology 2013, 13:174

Magnificación: NBI y Endocitoscopia



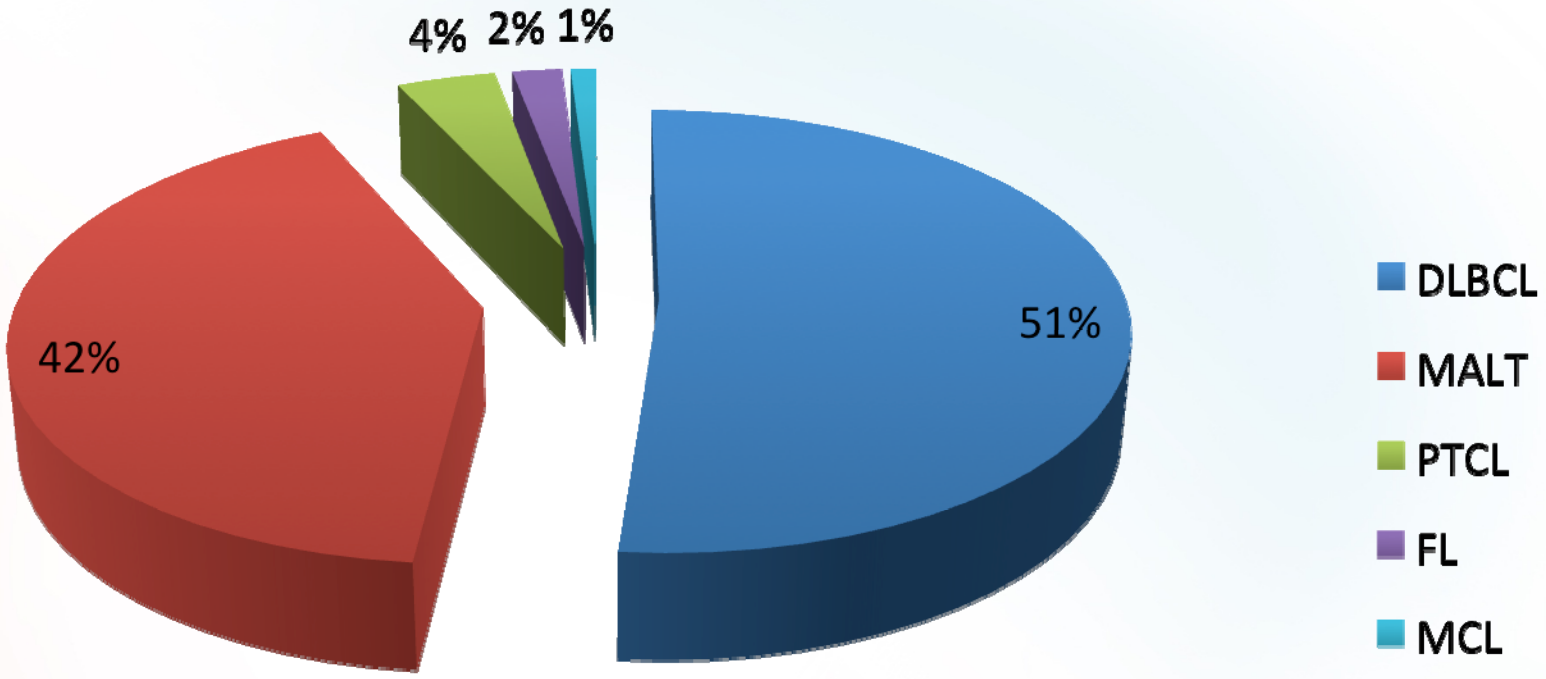
Isomoto et al. BMC Gastroenterology 2013, 13:174

Magnificación: NBI y Endocitoscopia



Isomoto et al. BMC Gastroenterology 2013, 13:174

Subtipos histológicos



MALToma: conceptos básicos

Organizado por
GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

MALToma: conceptos básicos

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

Malignant Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

A Distinctive Type of B-Cell Lymphoma

PETER ISAACSON, DM, MRC PATH, AND DENNIS H. WRIGHT, MD, FRC PATH

As illustrated in the two cases described in this paper close morphologic and immunohistochemical similarities exist between Mediterranean lymphoma (MTL) and primary gastrointestinal lymphoma of follicle center cell (FCC) origin as it occurs in Western countries. Similarities between the two conditions include a dense noninvasive monotypic lamina propria plasma cell infiltrate, present in all cases of MTL and in some cases of Western gastrointestinal FCC lymphoma, and an invasive infiltrate of FCCs morphologically distinct from the plasma cells. A distinctive lesion produced by individual gland invasion characterizes both types of lymphoma. A clonal relationship between the lamina propria plasma cells and the invasive FCCs, long suspected but never proved in MTL, can be demonstrated in Western cases. Many of the histologic and clinical features common to these lymphomas can be explained in the context of the normal maturation sequences of gut associated lymphoid tissue. It is suggested that MTL and Western cases of primary FCC gastrointestinal lymphoma share a common histogenesis from mucosa associated lymphoid tissue.

***Cancer* 52:1410–1416, 1983.**

MALToma: conceptos básicos

Organizado por
GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

MALToma: conceptos básicos

- Célula de origen: Linfocito B de la zona marginal

MALToma: conceptos básicos

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- Célula de origen: Linfocito B de la zona marginal
- 7% de nuevos diagnósticos de linfomas

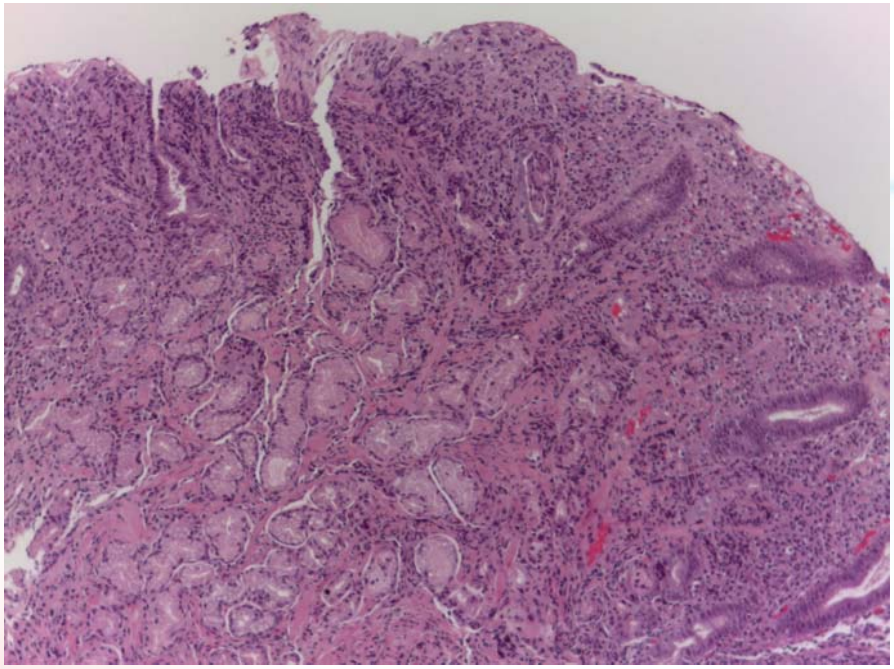
MALToma: conceptos básicos

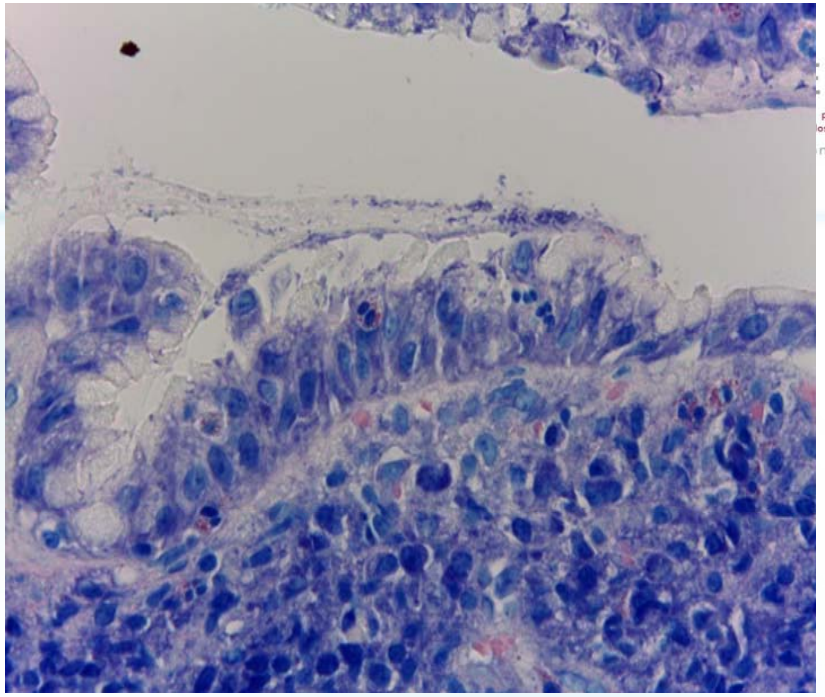
- Célula de origen: Linfocito B de la zona marginal
- 7% de nuevos diagnósticos de linfomas
- La mayoría de casos son EXTRANODALES y el 50% gástricos

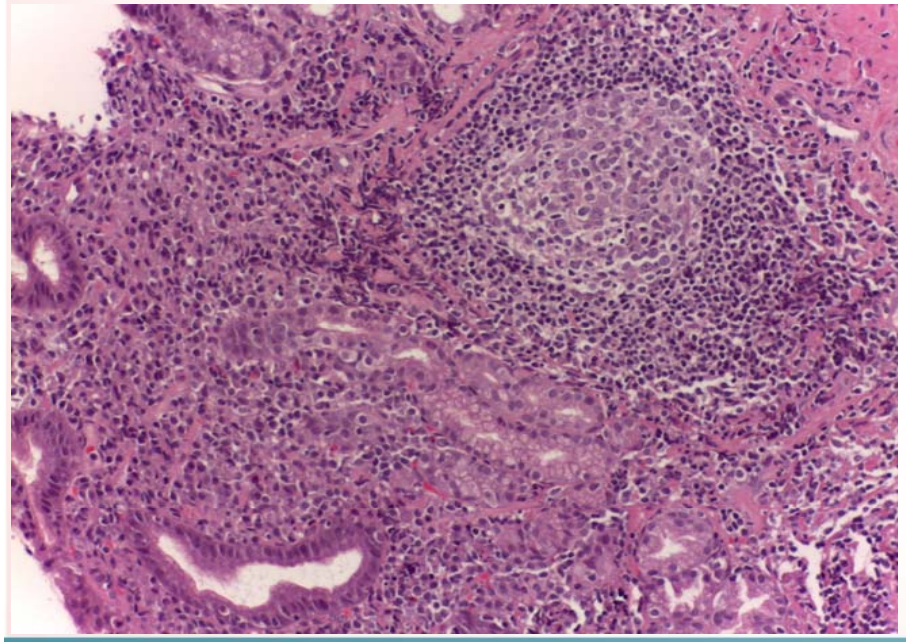
MALToma: conceptos básicos

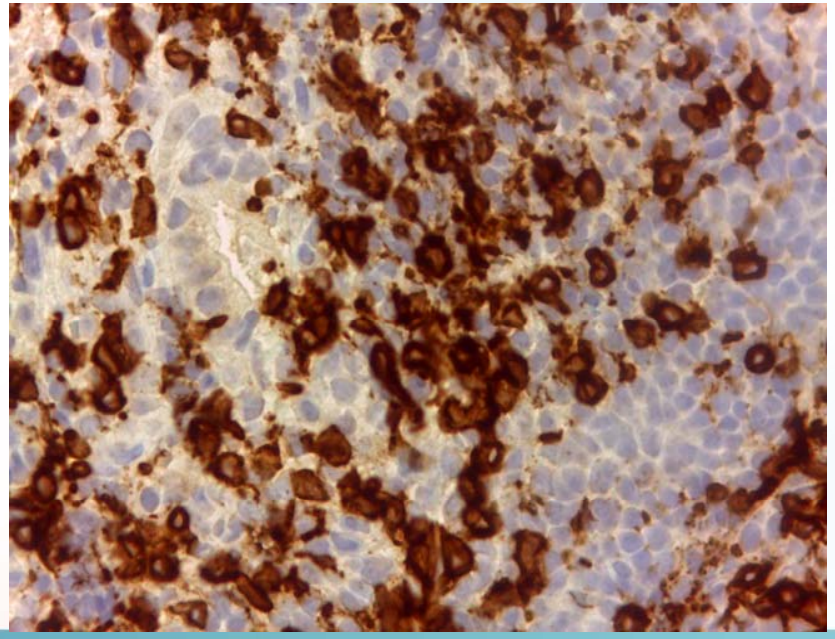
Organizado por GOTEL Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas www.grupolinfomas.es

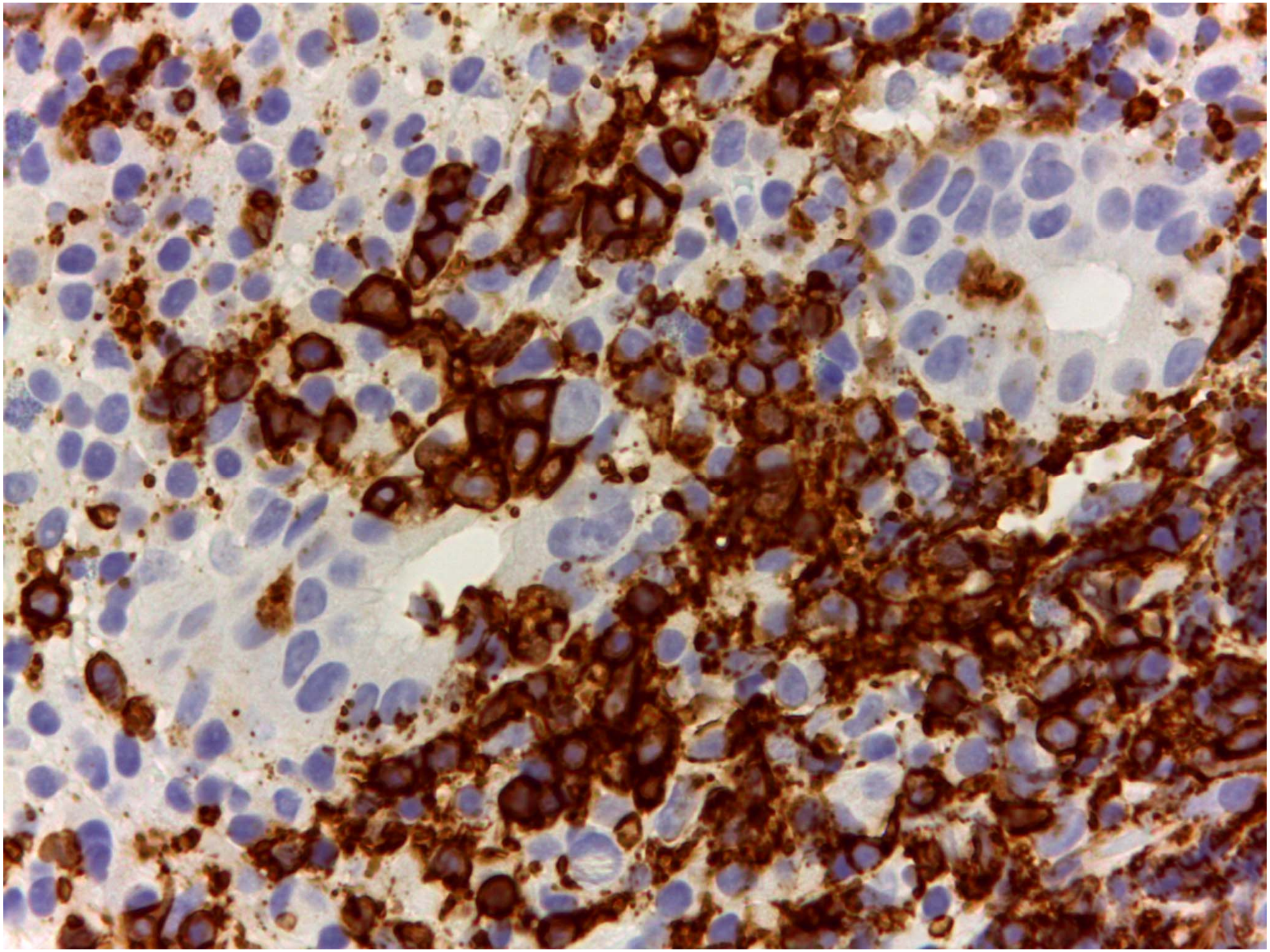
- Célula de origen: Linfocito B de la zona marginal
- 7% de nuevos diagnósticos de linfomas
- La mayoría de casos son EXTRANODALES y el 50% gástricos
- Proliferación clonal en el seno de insulto antigénico mantenido











MALToma: el cáncer "adicto" a una bacteria

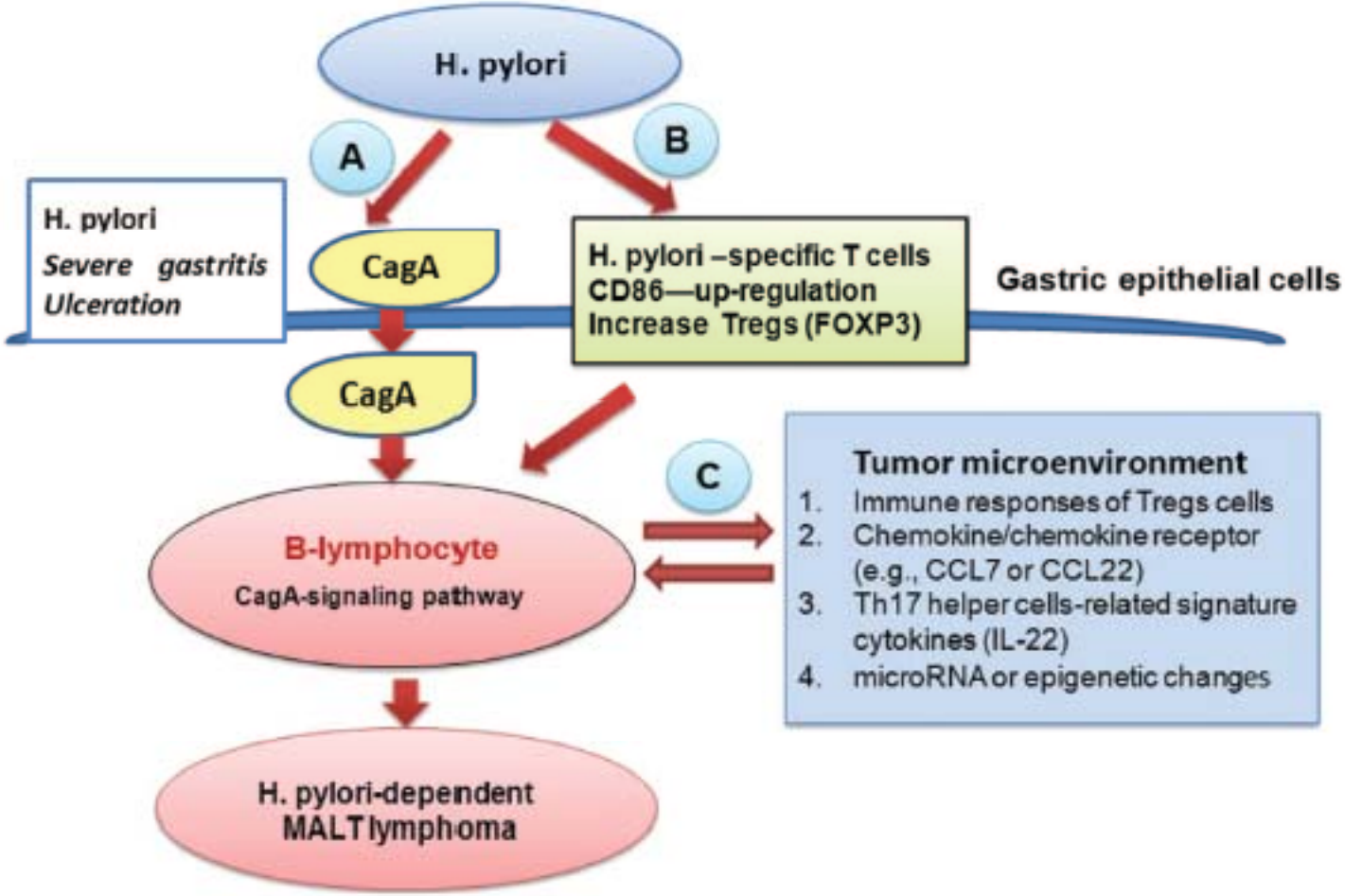
50% de la población mundial colonizada

Ulcus 1-10%

Cáncer gástrico 0.1-3%

MALToma <0.01%

Etiopatogenia



Kuo SH, Cheng AL, ASH educational 2013

Translocaciones recurrentes en MALT

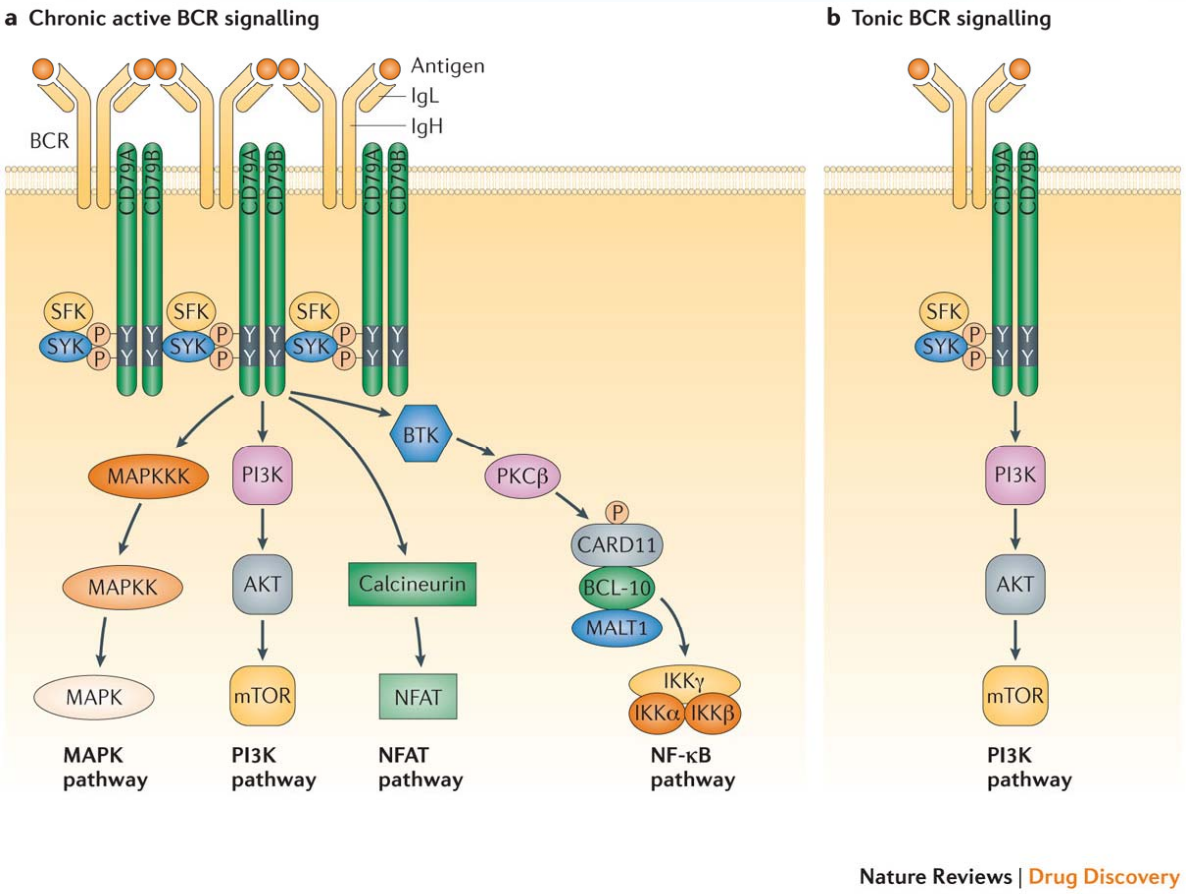
Translocación	Proteína de fusión
t(11;18) (q21;q21)	API2-MALT1
t(1;14) (p22;q32)	BCL10-IGH
t(1;2) (p22;p12)	BCL10-IGK
t(14;18) (q32;q21)	IGH-MALT1
t(3;14) (p14;q32)	FOXP1-IGH

Translocaciones recurrentes en MALT

Translocación	Proteína de fusión
t(11;18) (q21;q21)	API2-MALT1
t(1;14) (p22;q32)	BCL10-IGH
t(1;2) (p22;p12)	BCL10-IGK
t(14;18) (q32;q21)	IGH-MALT1
t(3;14) (p14;q32)	FOXP1-IGH

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

Vias de señalización de BCR



Diapositiva 56

1 Chronic active B cell receptor (BCR) signalling, which typifies activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma (ABC DLBCL), engages multiple downstream pathways, including nuclear factor-κB (NF-κB). In normal B cells, antigen triggers this form of signalling, and antigen may also have a role in lymphoid malignancies. Tonic BCR signalling, which typifies Burkitt's lymphoma, engages the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway only. Antigen most likely does not contribute to BCR signalling in this context. See main text for details. BTK, Bruton tyrosine kinase; CARD11, caspase recruitment domain-containing protein 11; IgH, immunoglobulin heavy chain; IgL, immunoglobulin light chain; IKK, inhibitor of NF-κB kinase; MALT1, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MAPKK, MAPK kinase; MAPKKK, MAPK kinase kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; NFAT, nuclear factor of activated T cells; PKCβ, protein kinase Cβ

Ricardo Sánchez-Escribano; 26/03/2014

Biomarcadores y dependencia de H.pylori

Organizado por GOTEL Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas www.grupolinfomas.es

Response to HP eradication	Markers	Methods
HP dependence		
Costimulatory molecules	CD86 (B7.2)	IHC
$CD4^{+}CD56^{+}$ Treg	FOXP3	IHC
Methylation	$p16^{INK4A}$	Methylation-specific PCR
HP-specific protein	CagA protein	IHC
HP-specific protein	Serum CagA IgG antibody	ELISA (CagA kit)
HP independence		
Chromosome	t(11;18)(p21;q21)	RT-PCR or FISH
Chromosome	t(1;14)(p22;q32)	FISH
Protein	BCL10 nuclear expression	IHC
Chemokine/chemokine receptor	CXCR3	IHC
Methylation	MAD2	Methylation-specific PCR
mRNA	E2A	miRNAs RT–PCR
mRNA	miR-203	miRNAs RT-PCR
mRNA	miR-142-5p and miR-155	miRNAs RT-PCR

Kuo SH, Cheng AL, ASH educational 2013

Terapia erradicadora

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

Standard initial treatment (use one of the following three options)

Triple therapy for 7–14 days
- PPI, healing dose twice/day*
- Amoxicillin, 1 g twice/day†
- Clarithromycin, 500 mg twice/day

Quadruple therapy for 10–14 days‡
- PPI, healing dose twice/day*
- Tripotassium dicitratobismuthate, 120 mg four times/day
- Tetracycline, 500 mg four times/day
- Metronidazole, 250 mg four times/day§

Sequential therapy
- Days 1–5
  - PPI, healing dose twice/day*
  - Amoxicillin, 1 g twice/day
- Days 6–10
  - PPI, healing dose twice/day*
  - Clarithromycin, 500 mg twice/day
  - Tinidazole, 500 mg twice/day§

Second-line therapy, if triple therapy involving clarithromycin was used initially (use one or the other)

Triple therapy for 7–14 days
- PPI, healing dose once/day*
- Amoxicillin, 1 g twice/day
- Metronidazole, 500 mg (or 400 mg) twice/day§

Quadruple therapy, as recommended for initial therapy

NEJM 362;17:1602-4, 2010

Resultados de HPER en MALToma

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

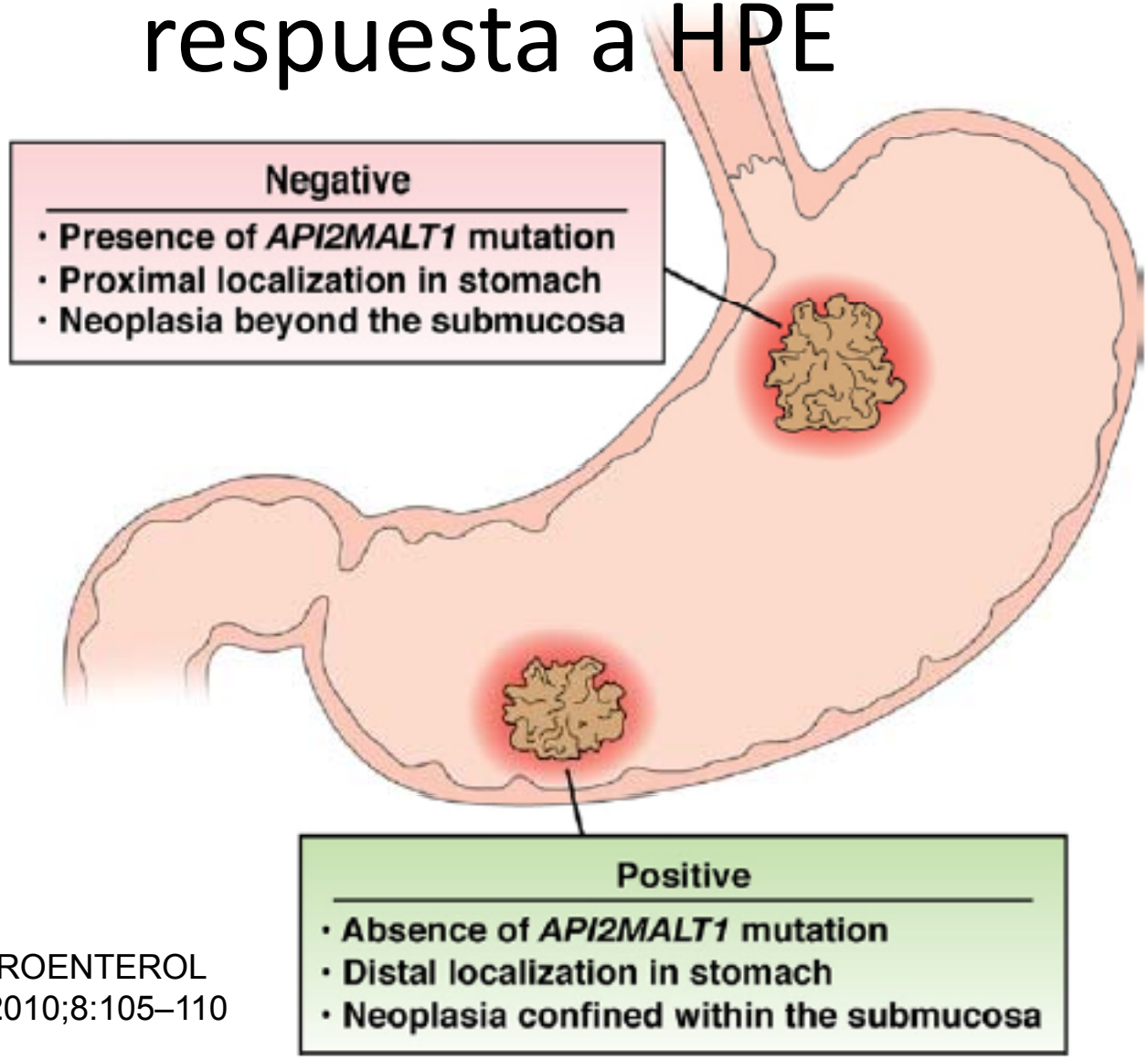
- Recomendada como primera línea de tratamiento por NCCN y ESMO
- Consigue altas tasas de remisión del linfoma en estadios precoces (75% estadios I, 50% estadios II
- Mediana de 5 meses hasta remisión
- Baja tasa de recaídas (2.2% anual) con o sin Hp
- Hasta un 25% de remisiones espontáneas en recaídas Hp-

Annals of Oncology 19 (Supplement 2): ii70–ii71, 2008

Clin Gastroenterol and Hepatol 2010;8:105–110

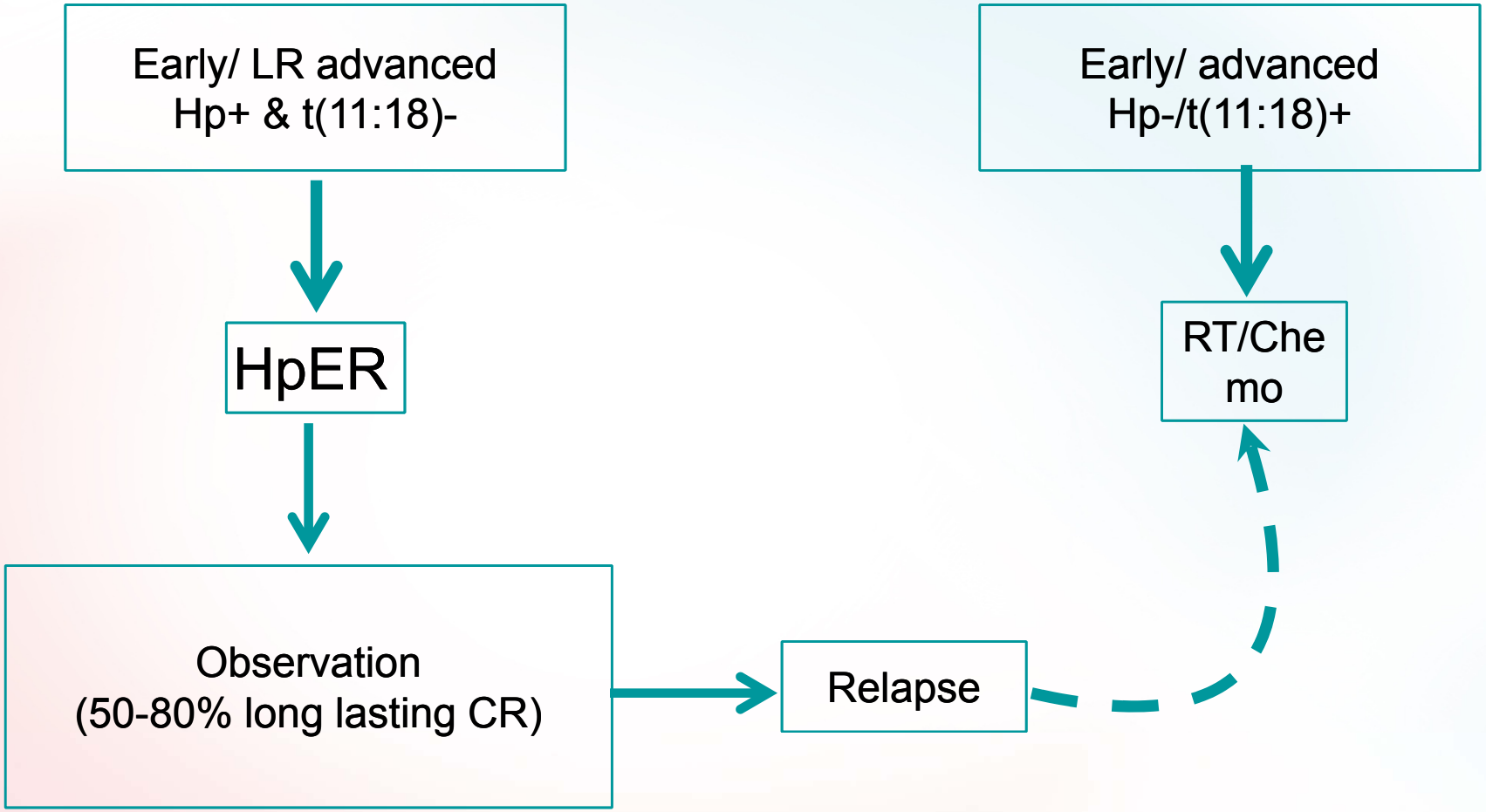
NCCN guidelines v1.2013

Factores predictivos de respuesta a HPE



CLINICAL GASTROENTEROL AND HEPATOL 2010;8:105–110

Algoritmo terapéutico MALT Gástrico



Evaluación de la respuesta

Organizado por GOTEL Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas www.grupolinfomas.es

- Test del aliento a 8 semanas de completar terapia erradicadora
- Control endoscópico+biopsia c/1-3 meses hasta confirmar pCR después c/6 meses hasta los 2 años
  - Indice histológico de Whoterspoon (0-1 pCR, 3 RP)
  - Score del GELA
  - Papel no establecido de la " clonalidad persistente"

Terapia sistémica en MALToma

Organizado por
GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

Studies	No. of patients	No. of PGL	Untreated patients	Regimen	ORR (%)	CR (%)
Hammel *et al.* [8]	24	24	No	Oral Ch or Cy	100	75
Jager *et al.* [9]	26	19	Yes	Cladribine	100	84 (100 for PGL)
Wohrer *et al.* [21]	15	5	Yes	MChP	93	53
Raderer *et al.* [22]	16	3	No	Oxaliplatin	94	56
Raderer *et al.* [23]	9	6	No	Rituximab	55	33
Conconi *et al.* [10]	35	15	No	Rituximab	73	44 (87 if naive)
Martinelli *et al.* [24]	27	27	No	Rituximab	77	46
Brown *et al.* [25]	26	2	No	Rituximab fludarabine	85	54
Salar *et al.* [26]	22	12	Yes	Rituximab fludarabine	100	90
Troch *et al.* [27]	16	4	No	Bortezomib	80	43
Conconi *et al.* [28]	29	14	No	Bortezomib	48	31 (46 for PGL)
de Vos *et al.* [29]	81[a]	NS	No	Bortezomib rituximab	43–46	10–14
Raderer *et al.* [30]	26	6	No	R-CHOP	100	77
Kang *et al.* [31]	42	5	Yes	R-CVP	88	60
Current study	20	20	Yes	R-CVP	100	95

Hematol Oncol (2013)
Published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/hon.2105

A phase II study of lenalidomide in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)

Barbara Kiesewetter,[1] Marlene Troch,[1] Werner Dolak,[2] Leonhard Müllauer,[3] Julius Lukas,[4] Christoph C. Zielinski,[1] and Markus Raderer[1]

[1]Clinical Division of Oncology, Department of Internal Medicine I; [2]Clinical Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine III; [3]Department of Pathology; and [4]Department of Ophthalmology and the Comprehensive Cancer Center of the Medical University Vienna, Vienna, Austria

- ORR 61.1% (evaluación a 3 y 6 ciclos
  - 6 CRs (33.3%)
  - 5 Prs (37.8%)
  - 7/18 (38.9%) de pacientes se beneficiaron de prolongación de tto

haematologica | 2013; 98(3)

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

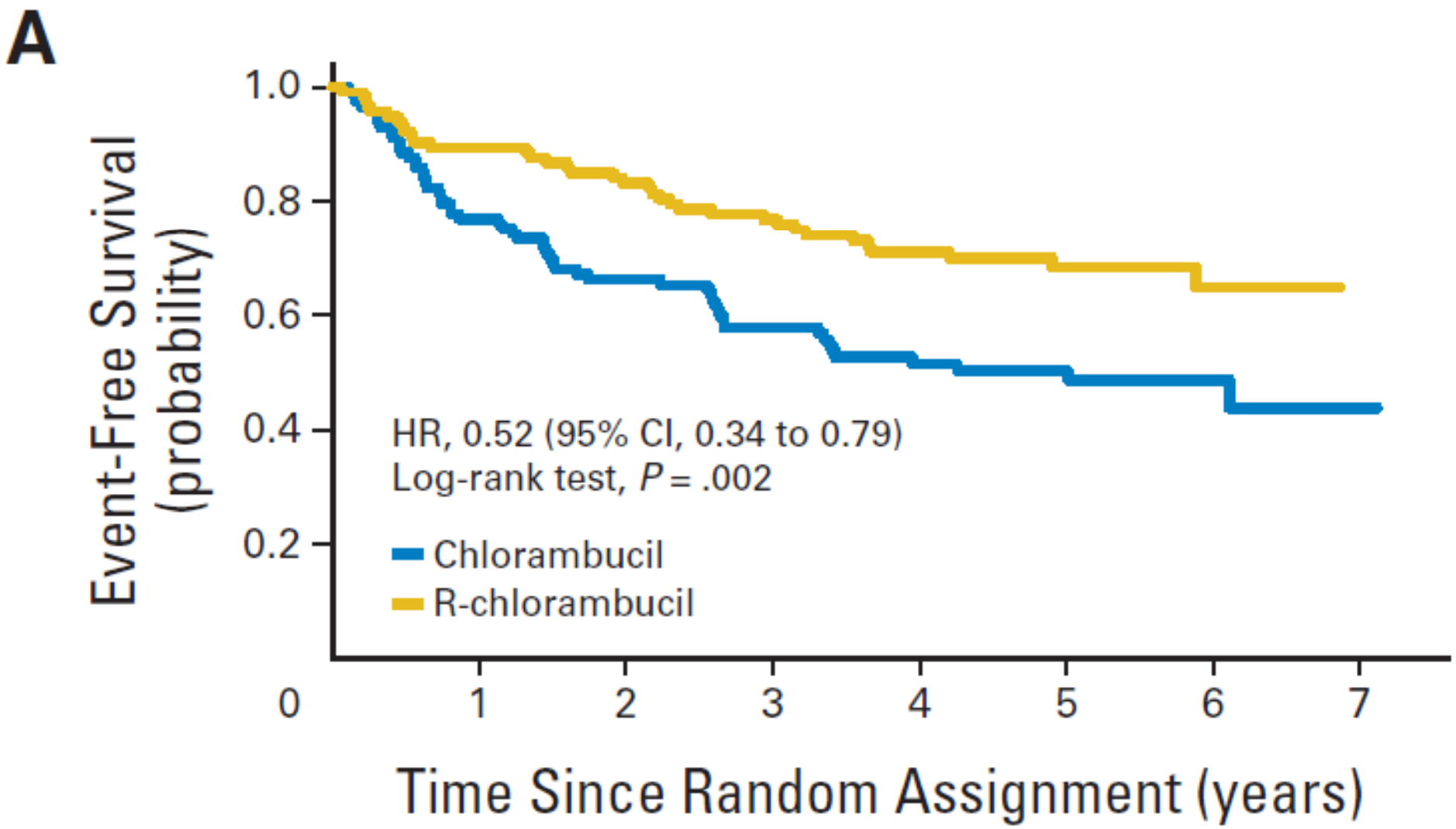
Emanuele Zucca, Annarita Conconi, Daniele Laszlo, Armando López-Guillermo, Reda Bouabdallah, Bertrand Coiffier, Catherine Sebban, Fabrice Jardin, Umberto Vitolo, Franck Morschhauser, Stefano A. Pileri, Christiane Copie-Bergman, Elias Campo, Andrew Jack, Irene Floriani, Peter Johnson, Maurizio Martelli, Franco Cavalli, Giovanni Martinelli, and Catherine Thieblemont

Table 2. Response to Treatment

Response	All Patients (N = 227)		Chlorambucil (arm A) (n = 113)		Chlorambucil Plus Rituximab (arm B) (n = 114)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Overall response rate*	205	90	98	87	107	94
Complete response†	162	71	73	65	89	78
Partial response	43	19	25	22	18	16
Stable disease	8	3	8	7	—	—
Progressive disease	10	5	6	5	4	4
Not assessed	4	2	1	1	3	3

*χ^2 $P = .069$.
†χ^2 $P = .025$.

J Clin Oncol 31:565-572. 2013

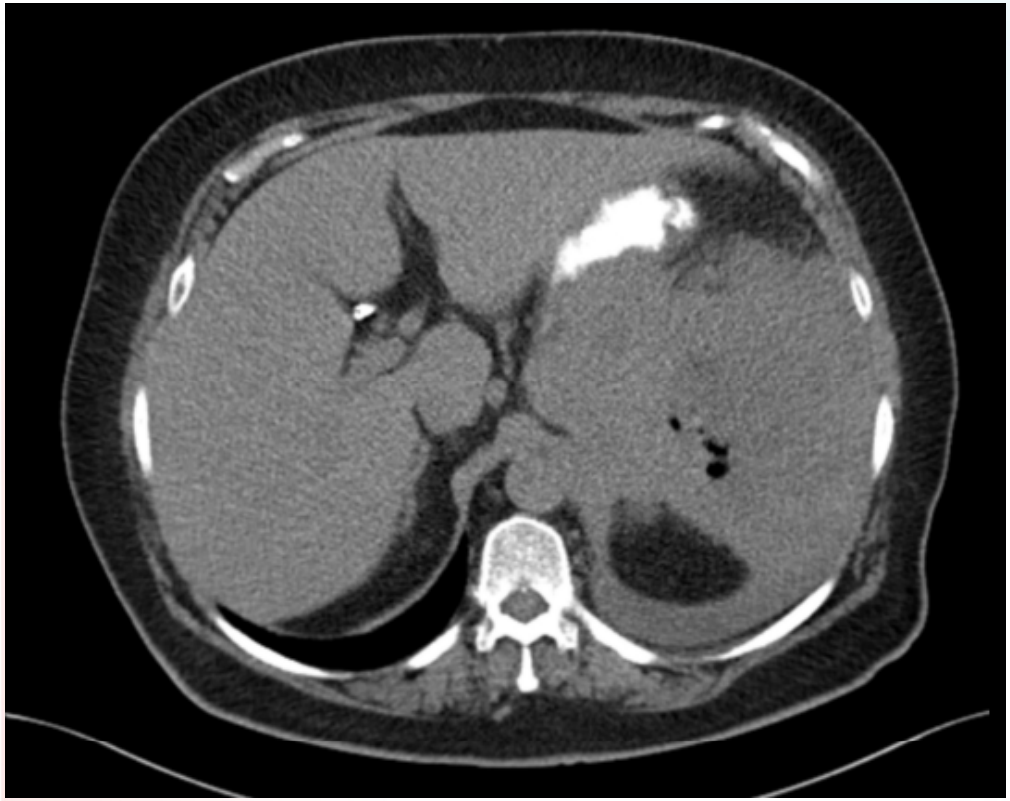


No. at risk								
Chlorambucil	113	87	74	62	44	30	10	2
R-chlorambucil	114	100	93	82	69	44	14	0

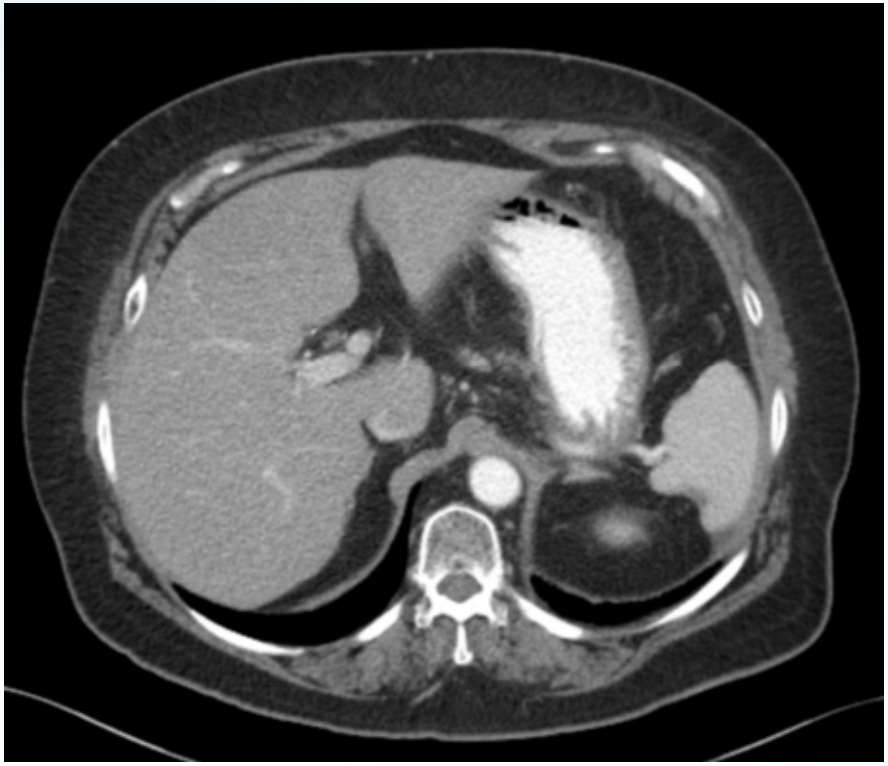
J Clin Oncol 31:565-572. 2013

DLBCL gástrico

- Dos entidades:
  - Linfoma MALT de alto grado transformado
  - DLBCL “de novo”
- Hp+ en un 35% de casos
- Presentación similar a cáncer gástrico epitelial
- Rara la perforación/sangrado al diagnóstico
- Tratamiento similar al resto de DLBCL
- Obstrucción gástrica y sangrado frecuentes durante tratamiento sistémico



Enero 13



Febrero 14

Complicaciones quirúrgicas durante QT

Organizado por GOTEL Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas www.grupolinfomas.es

Study	No. Patients	Bleeding, n(%)	Perforation	Obstruction	Remarks
Maor et al.[4] (1990)	34	0	0	NR	Two deaths
Aviles et al.[23] (1991)	28	3 (11%)	0	0	Two deaths due to myelosuppression
Haim et al.[24] (1995)	26	3 (12%)	0	NR	
Brincker and D'Amore[5] (1995)	51	2 (4%)	1 (2%)	NR	Only patients who developed hematemesis are reported; low-grade cases are included; two deaths
Ferreri et al.[6] (1999)	21	0	0	NR	One death
Liu et al.[25] (2000)	38	1 (3%)	2 (5%)	NR	No deaths
Willich et al.[26] (2000)	65	1 (2%)	0	NR	One death due to liver failure
Hsu et al.[27] (2001)	43	2 (5%)	2 (5%)	NR	
Koch et al.[7] (2001)	106	No major bleeding	1 (1%)	NR	Low-grade cases included
Raderer et al.[28] (2002)	37	NR	1 (3%)	NR	One death
Aviles et al.[14] (2004)	150	NR	NR	NR	No death-related treatment was observed
Schmidt et al.[17] (2004)	60	No major bleeding	0	NR	Low-grade cases are included
Maisey et al.[29] (2004)	29	1 (3%)	1 (3%)	NR	
Oh et al.[30] (2005)	58	3 (5%)	0	NR	Low-grade cases are included
Current study	73	8 (11%)	0	8 (11%)	One death due to myelosuppression

Ann. Surg. Oncol. Vol. 13, No. 11, 2006

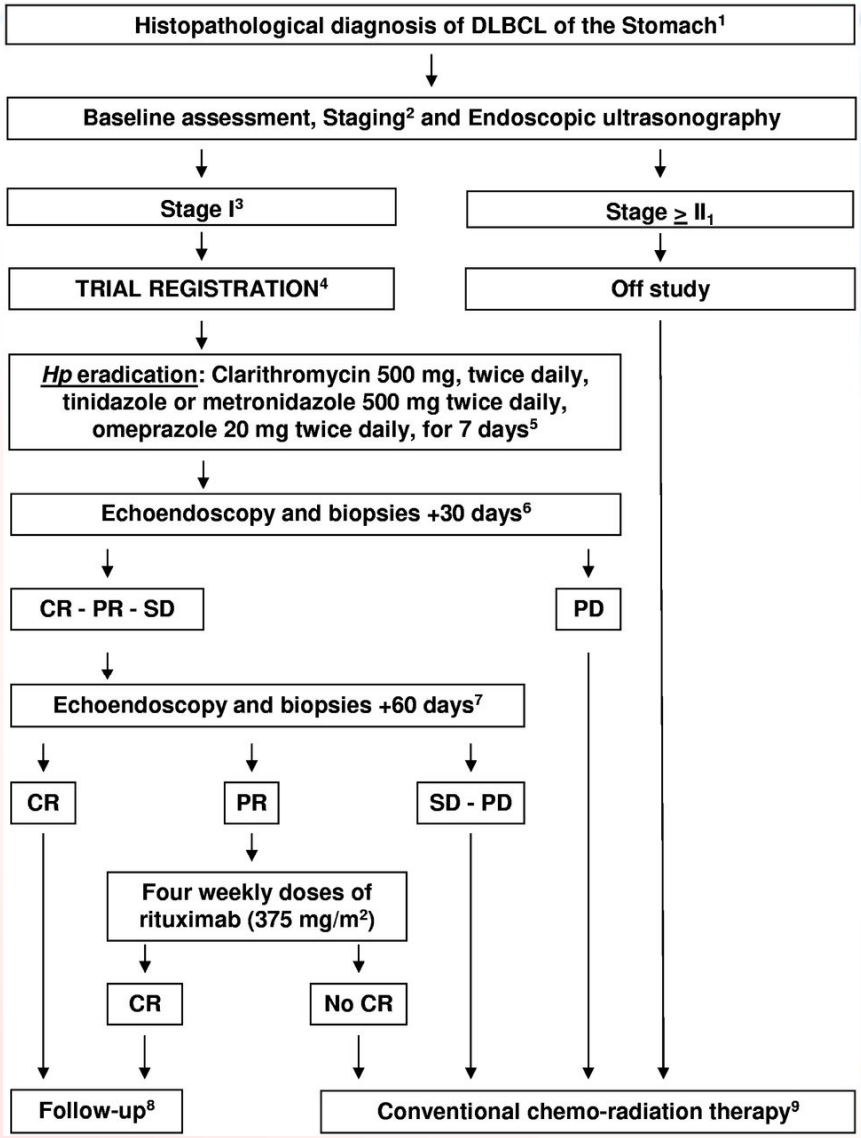
Organizado por
GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

HpER en DLBCL (1)

Clinicopathologic characteristic	Pure (de novo) DLBCL	DLBCL(MALT)
No. of patients	16	34
HPE rate, %	100 (16/16)	94.1 (32/34)
pCR rate		
All evaluable patients, %	68.8 (11/16)	52.9 (18/34)
HP-eradicated patients	68.8 (11/16)	56.3 (18/32)
HP-persistent patients	0 (0/0)	0 (0/2)
Depth of gastric wall involvement		
Submucosa or above, %	100 (5/5)	80 (8/10)
Muscularis propria or beyond, %	54.5 (6/11)	29.4 (5/17)
Time to pCR§		
Median (95% CI), mo	2.1 (0.6-3.7)	5.0 (2.8-7.5)
Follow-up time of complete responders¶		
Median (95% CI), y	3.5 (0.7-6.3)	11.1 (7.8-14.4)
Relapse rate, %¶	0 (0/0)	0 (0/0)

BLOOD, 119; 21: 4838-4844, 2012

HpER en DLBCL (2)



- ✓ N=16pts, 11 de novo, 5 DLBCL (MALT)
- ✓ 8 CRs, 3PRs
- ✓ 2/3 PRs pasan a CR con Rit
- ✓ 9/10 CRs mantenidas a largo plazo (med seg 68m)

Ferreri A J M et al. Blood 2012;120:3858-3860

Organizado por

GOTEL

Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas

www.grupolinfomas.es

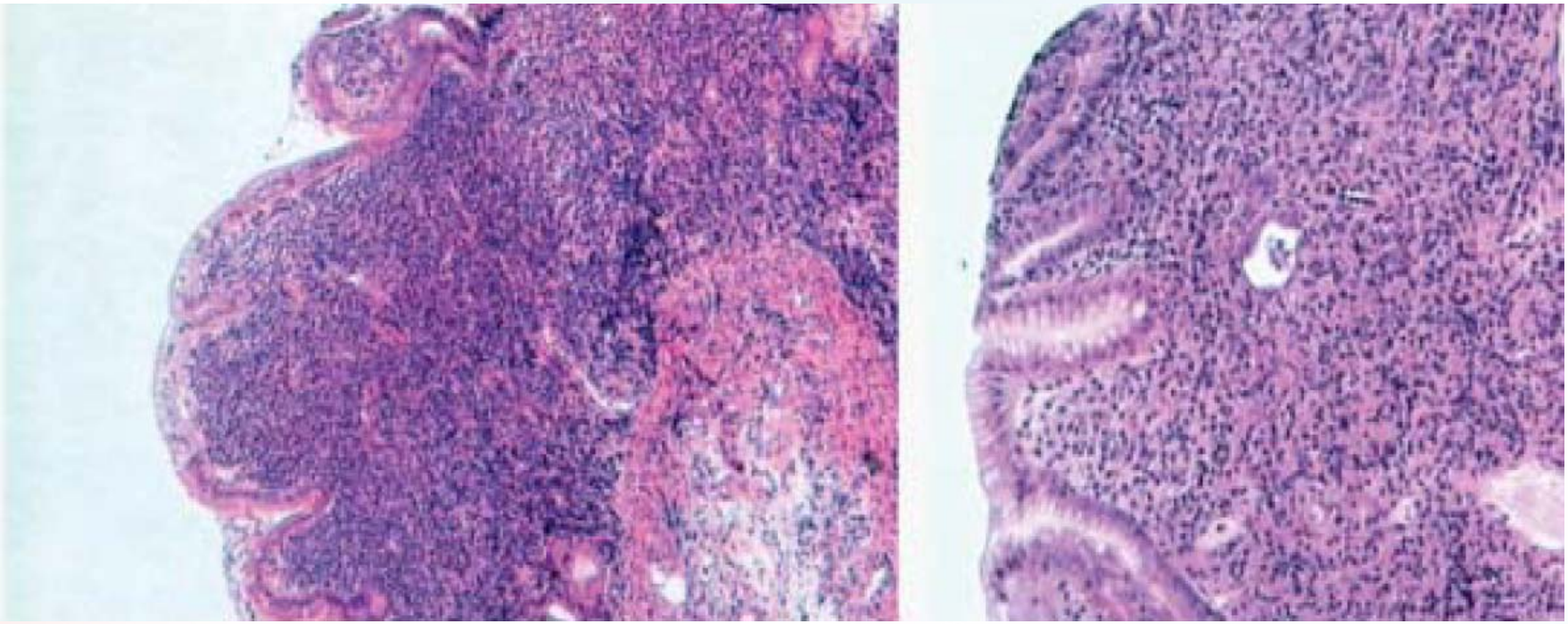
Linfomas gastrointestinales

LINFOMAS DEL INTESTINO DELGADO

Linfomas del intestino delgado

- 30% de los linfomas del TGI
- Tres grupos principales:
  - Inmunoproliferative small intestine disease (IPSID)
  - Enteropathy-associated T cell lymphoma (EATL)
  - Other western-type non IPSID lymphomas

Histopatología del IPSID



N Engl J Med 2004;350:239-48.

IPSID: características clínicas

Organizado por GOTEL Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas www.grupolinfomas.es

- Alta prevalencia en oriente medio y norte de Africa (75% linfomas de TGI)
- Predominio en varones , mediana edad 25 años
- Malas condiciones sociosanitarias, alta tasa de infecciones parasitarias y enteritis infantiles
- Factores genéticos (HLA Aw19, -B12, -A9)
- Campylobacter jejuni
- Síntomas; diarrea crónica, dolor abdominal, malabsorción, pérdida ponderal, clubbing, edemas

Tratamiento de la IPSID

Organizado por GOTEL Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas www.grupolinfomas.es

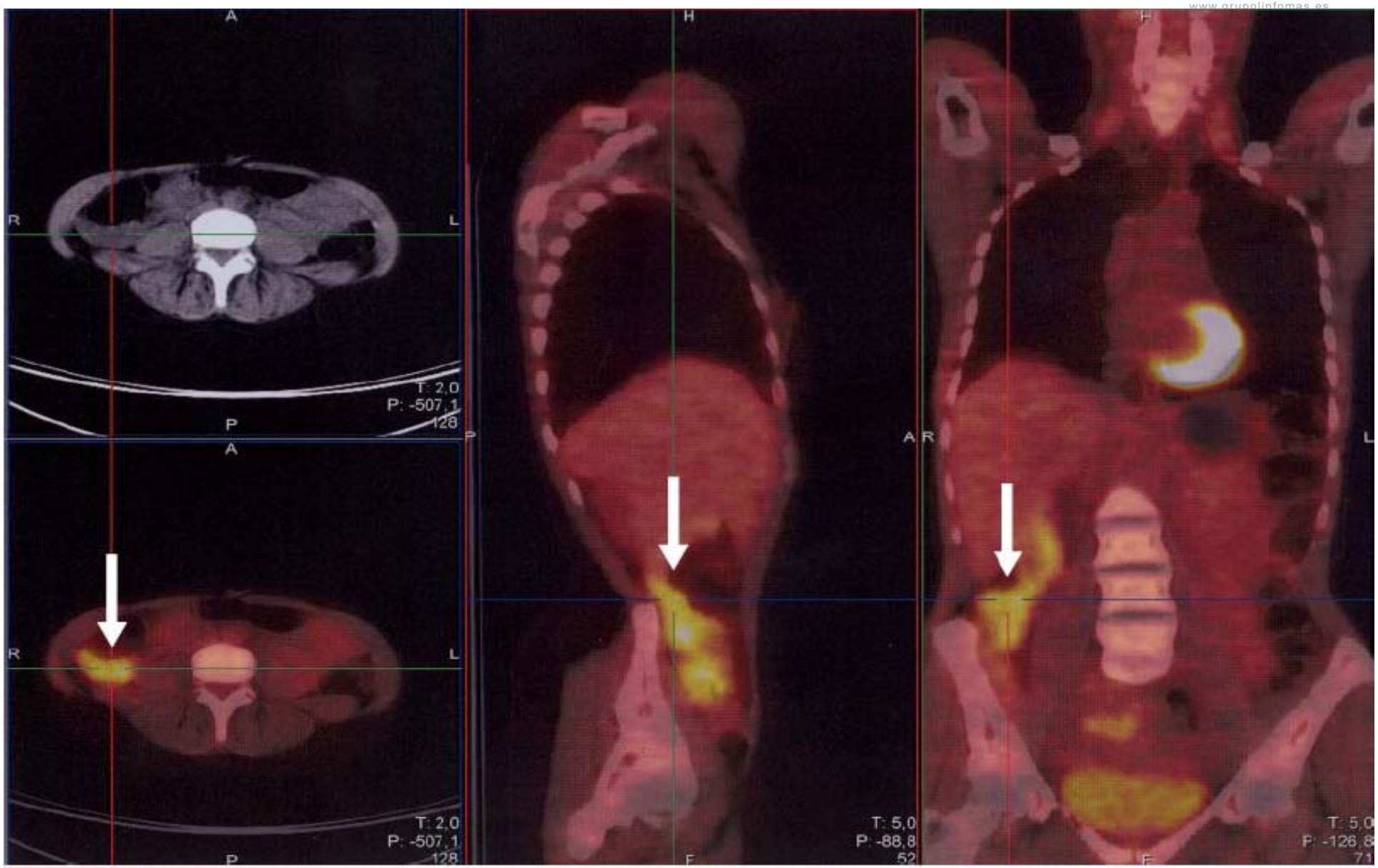
Table 3. Treatment options and response of IPSID

Stage of disease	Treatment	Overall response
1. Early bowel wall involvement; no visible tumor	1. Antibiotics: tetracycline, 1 g/d for 6 mo[16,17,19,22] 2. Metronidazole plus ampicillin/tetracycline[62] 3. *H pylori* regimen for 7 d (1 patient)[63] 4. *C jejuni* treatment with *H pylori* regimen for 5 mo (1 patient)[26]	30%-70% CR lasting months to several years 43% 5-y DFS 5+ mo 12+ mo
2. Advanced disease with bowel wall tumor formation with or without mesenteric node involvement	Anthracycline-based combination chemotherapy ± tetracycline[30,64,65]	50%-60% CR lasting months to years (60%-70% DFS at 3 y)
3. Advanced bulky tumor with mechanical complications	Corrective surgery, palliative radiation therapy, combination chemotherapy[16,19,22]	Partial response, few months to less than 1 y

Blood 106;6:2274-2280, 2005

EATL

- Evolución de la Enfermedad celíaca (EC) resistente a dieta sin gluten RCD2 (0.6-1.5% de casos de EC)
- Factores predisponentes
  - Edad avanzada al diagnóstico de EC (>50)
  - Retraso en el diagnóstico
  - Homocigotos para HLA-DQ2
  - Gastroyeyunitis ulcerativa
- Clínica: exacerbación EC en paciente con cumplimiento dietético y síntomas B
- Complicaciones quirúrgicas
- Malnutrición



Blood 119;11: 2458-2468

EATL: tratamiento

- Cirugía citorreductora (prevención de complicaciones)
- Tratamiento quimioterápico (similar a otros linfomas T) pero malos resultados
  - Edad avanzada
  - Mala condicion general/nutricional
  - EC persistente

Linfomas gastrointestinales

CONCLUSIONES

Algo para recordar

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- Los Linfomas primarios del TGI son muy heterogénos con endemismos geográficos específicos
- La localización gástrica es la más frecuente en nuestro medio
- Endoscopia convenciaonal, NBI y EUS básicos para el diagnóstico, estadificación y evaluación de la respuesta
- Etiopatogenia del MALT gástrico basada en tres pilares:
  - Microambiente (células T y citokinas)
  - Helicobacter pylori
  - Linfocito B clonal

Algo más que recordar

Organizado por GOTEL
Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas
www.grupolinfomas.es

- Terapia erradicadora de Hp consigue altas tasas de remisión en MALT gástrico
- Considerar posibles factores de resistencia como t(11:18) o nivel de infiltración
- Papel de la quimioterapia en enfermedad avanzada/resistente
- Los DLBCL gástricos pueden remitir con HpER, opción a considerar en fases precoces y adecuada vigilancia