

Helicobacter pylori **y los linfomas MALT del estómago**

Germán Campuzano Maya, MD¹

«Nunca se presenta carcinoma en un estómago normal»
[Konjetzny, 1924]

Resumen: los linfomas MALT del estómago son tumores derivados del MALT que como resultado de la infección por *Helicobacter pylori* se desarrolla en la mucosa gástrica. El desarrollo de los linfomas del MALT del estómago es un proceso secuencial, en donde la infección por *Helicobacter pylori* inicia una reacción linfoide en la mucosa gástrica que da como resultado la formación de un MALT. Los linfomas MALT se pueden presentar por dos vías: partiendo de la «malignización» del MALT, con el desarrollo de un linfoma de bajo grado, dependiente de un estímulo antigénico y con cambios cromosómicos en el tiempo que lo hacen evolucionar a formas de alto grado, independientes del estímulo antigénico o de *novo* como resultado de una alteración cromosómica inducida, en el caso de los linfomas MALT del estómago, por *Helicobacter pylori*. El tratamiento de los linfomas MALT depende de la localización, de la clasificación, del grado de diferenciación (bajo grado versus alto grado) y de las alteraciones cromosómicas asociadas. En las etapas iniciales del linfoma, en los linfomas de bajo grado, cuando aún es dependiente inmunológicamente de *Helicobacter pylori* la curación se alcanza tras la erradicación de la infección; en los estados avanzados, cuando ya el linfoma no depende inmunológicamente de la bacteria el tratamiento se hace con cirugía, quimioterapia y radioterapia solas o asociadas dependiendo de las condiciones del paciente y del entorno médico-asistencial en donde se desenvuelve. El futuro de los linfomas gástricos depende de que se detecten cuando aún son sensibles a la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* o que disminuya la infección en la población como resultado del mejoramiento de las condiciones socioeconómicas de la población, incluida la potabilización del agua y el control de excretas y en un futuro mediante la inmunoprevención a través de la vacunación de toda la población.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, linfoma gástrico, linfoma MALT.

Campuzano-Maya G. *Helicobacter pylori* y los linfomas MALT del estómago. Medicina & Laboratorio 2006; 12: 111-142.

Módulo 1 (La Clínica y el laboratorio), número 57. Editora Médica Colombiana S.A., 2006®.



os linfomas constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoproliferativas, con diferentes modelos de comportamiento y una amplia variabilidad en la respuesta al tratamiento [1]. En términos generales, se dividen en dos grandes grupos, en linfomas tipo Hodgkin (enfermedad de Hodgkin) y en linfomas no Hodgkin; a su vez, los linfomas no Hodgkin, de acuerdo con su comportamiento clínico, se subdividen en indolentes o de bajo grado y agresivos o de alto grado; de acuerdo con su localización, en nodales o ganglionares, si están ubicados en el sistema linforreticular, y extranodales o extraganglionares, si están por

¹ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Director, Laboratorio Clínico Hematológico S.A. Medellín, Colombia. Correspondencia: Carrera 43C No. 5-33, Medellín, Colombia. e-mail: gcampuzano@hematologico.com

fuera del sistema linforreticular; de acuerdo con el tipo del origen celular, en linfomas de células B, linfomas de células T y linfomas de células asesinas naturales (NK); de acuerdo con las manifestaciones clínicas, en A (asintomáticos) y B (sintomáticos); y, de acuerdo con la extensión, de estadio I (enfermedad localizada) a estadio IV (enfermedad diseminada) [2, 3], características que definen el pronóstico y el tratamiento de los pacientes con una de estas enfermedades.

De acuerdo con la últimas estadísticas mundiales, para el año 2002, en el mundo se presentaron 301.000 nuevos casos de linfoma no Hodgkin, con una gran divergencia entre países: cuando la morbilidad, por 100.000 habitantes, en Estados Unidos es tan alta como 16,9 en hombres y 11,0 en mujeres, en China es tan baja como 3,0 y 1,6, en Latinoamérica es de 6,6 y 4,4 [4] y en Colombia es de 6,5 en hombres y 4,3 en mujeres, en donde ocupa el octavo lugar en morbilidad y el décimo en mortalidad [5]. El linfoma gástrico es la forma más frecuente de linfoma extranodal, representa entre el 30% y el 45% de todos los linfomas extranodales y del 4% al 20% de todos los linfomas no Hodgkin [6-8], con grandes variaciones regionales, posiblemente relacionadas con las condiciones medioambientales y socioeconómicas de las poblaciones [9]. En el medio, de acuerdo con médicos patólogos consultados, los linfomas gástricos son muy raros, situación muy similar se ha evidenciado en otros países con altas tasas de *Helicobacter pylori* en donde, como ha sucedido, por ejemplo, en Japón [10] y en México [11], el diagnóstico aumenta a partir del momento en que la comunidad medico-científica se piensa más en él.

Warren y Marshall al descubrir, en 1983, que el estómago podía ser colonizado por una bacteria [12], años más tarde, denominada *Helicobacter pylori* [13], aparte de que trazaron el camino para la curación de la gastritis y muchas de las enfermedades digestivas [14] o extradigestivas [15, 16] de carácter benigno con ella relacionadas, permitieron encontrar la etiología de la mayoría de las enfermedades malignas del estómago, en particular el cáncer [17] y los linfomas gástricos [18]. Tras este descubrimiento [18] se pasó de la etiología neoplásica a la etiología infecciosa de esta enfermedad, con lo cual se cambió diametralmente el estudio y manejo de estos pacientes.

En este módulo, basado en una extensa, pero necesaria, revisión bibliográfica, se analizará la relación de *Helicobacter pylori* con los linfomas gástricos, módulo que complementa el anterior, sobre la relación de esta infección con el cáncer gástrico [19].

***Helicobacter pylori* y los linfomas gástricos**

Coincidentalmente los linfomas MALT del estómago fueron descritos [20], en 1983, en forma independiente, cuatro meses después de haberse descrito la colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* [12] y que ocho años más tarde se demostrase que estaba íntimamente relacionados con estos linfomas, cuando Wotherspoon y colaboradores, en 1991, demostraron su relación de causalidad por vez primera [18], los mismos que dos años después, demostraron que la erradicación de la infección con antibióticos alcanzaba la curación definitiva del linfoma en el 75% de los pacientes [21], remisión que se mantiene en el tiempo [22].

El primer hecho que sugirió la relación de *Helicobacter pylori* con los linfomas gástricos fue la observación de que la presencia de tejido linfoide en la mucosa gástrica es prácticamente patognomónica de la infección por *Helicobacter pylori* y no representa un hallazgo normal en la mucosa gástrica libre de la infección [23, 24]. Los folículos linfoides en la mucosa gástrica se han descrito entre el 27% y 100% de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* [18, 23-25] y este porcentaje sería del 100% si el número y la profundidad de las biopsias fuesen los apropiados [25].

Epidemiología

De acuerdo con los criterios de causalidad de Brandford Hill [26], desde el punto de vista epidemiológico, la relación etiológica de *Helicobacter pylori* con los linfomas MALT del estómago se sustenta en los siguientes hechos: (1) los linfomas MALT del estómago son más frecuentes en personas infectadas por *Helicobacter pylori*, (2) *Helicobacter pylori* está presente en la mucosa gástrica de los pacientes con linfomas MALT del estómago, y (3) los linfomas MALT del estómago son más frecuentes en las poblaciones en donde *Helicobacter pylori* tiene una alta prevalencia. Veamos, con mayor detalle, cómo se cumplen estos criterios.

Los linfomas MALT del estómago son más frecuentes en personas infectadas por *Helicobacter pylori*

Wotherspoon y colaboradores, quienes descubrieron la asociación en 1991, informaron que 101 de 110 (92%) pacientes con linfoma MALT del estómago estaban infectados por *Helicobacter pylori* [18]. Tres años más tarde, Eidt y colaboradores, tras un estudio retrospectivo de 121 pacientes reestudiados con diagnóstico de linfoma MALT del estómago, informaron que esta relación podría llegar a ser del 100% [27].

Helicobacter pylori está presente en la mucosa gástrica de los pacientes con linfoma MALT del estómago

Una vez más, Wotherspoon y colaboradores, quienes evidenciaron por vez primera la relación de *Helicobacter pylori* con los linfomas MALT del estómago, demostraron la presencia de la bacteria en 101 de los 110 pacientes estudiados [18]. En los años siguientes, otros autores informaron que *Helicobacter pylori* estaba presente en más del 90% de los pacientes con linfoma MALT del estómago [28-30] e incluso, cuando se afinan las técnicas de detección, esta relación podía ser demostrada hasta en el 100% de los casos [27]. Vale la pena observar, que similar a lo analizado con relación a *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico [19], la posibilidad de evidenciar la presencia de la bacteria disminuye en la medida que el linfoma avanza, en tamaño, extensión y malignidad [31] y la población de bacterias se reduce a medida que la gastritis progresa [32].

Los linfomas MALT del estómago son más frecuentes en las poblaciones en donde *Helicobacter pylori* tiene una alta prevalencia

Con respecto a esta evidencia, en el caso de los linfomas MALT del estómago no sucede como en el cáncer gástrico, como claramente se analizó en el módulo anterior [19], explicable, en parte, porque, de acuerdo con la evolución natural de la infección, la posibilidad de desarrollar un cáncer gástrico es muchísimo más alta que la de desarrollar un linfoma [32]. Hasta el momento, hay algunos datos que permiten visualizar que esta relación está presente.

La prevalencia, por 100.000 habitantes, de los linfomas MALT del estómago en algunos países desarrollados es 0,24 en el Reino Unido [33], 0,94 en hombres y 0,54 en mujeres de Francia [34], 0,71 en Dinamarca [35] y de 0,7 a 0,8 en Alemania [36]. Hay muy pocos trabajos poblacionales, pero el realizado en Feltre, Italia, en donde la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* de 87%, la incidencia de los linfomas MALT del estómago es de 68 por 100.000 por 5 años, cuando en comunidades inglesas similares, utilizadas como control, es de 5, diferencia que es muy sugestiva de esta relación [37]. En este sentido sería muy importante adelantar investigaciones que muestran la realidad en el medio.

Etiología

Aparte de los aspectos epidemiológicos que claramente relacionan a *Helicobacter pylori* con los linfomas MALT del estómago, otro de los criterios de causalidad de Bradford Hill es poder construir una explicación fisiopatológica que exponga coherentemente la relación de la causa con la enfermedad [26] y este aspecto es mucho lo que se ha avanzado en relación al papel de *Helicobacter pylori* en la etiología de los linfomas MALT del estómago.

Para empezar, la comunidad científica debió resolver una paradoja: cuando los linfomas gastro-intestinales son más frecuentes en los órganos libres de tejido linfoide, éstos son la excepción en dónde normalmente sí hay tejido linfoide, como en el intestino con sus placas de Peyer. ¿Cómo podría desarrollarse un linfoma en un órgano en donde normalmente no hay tejido linfoide?: la respuesta la tenía *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* conduce al desarrollo de un linfoma gástrico a través de diferentes pasos, que se inician con la formación del MALT. A continuación, veremos ¿qué es el MALT?, ¿qué es un linfoma MALT?, y ¿cuándo y cómo se maligniza el MALT?

¿Qué es el MALT?

El «tejido linfoide asociado a mucosas» más comúnmente conocido como MALT por sus siglas en inglés: *mucosa-associated lymphoid tissue*, es un tejido compuesto por células linfoides que habitualmente está presente en el intestino delgado, preferentemente en el íleon como placas de Peyer [38] e inexistente, en condiciones normales, en la mucosa gástrica [18, 25, 39]. La estructura característica del MALT contiene folículos linfoides secundarios rodeados de una zona de manto y por fuera de ella una zona marginal que se extiende hacia el epitelio [38]. En la práctica se reconocen dos tipos de MALT:

- (1) el «nativo» que normalmente se encuentra presente en el intestino delgado, en particular como las placas de Peyer [38], y
- (2) el «adquirido» que se forma en sitios u órganos extralinfáticos como respuesta a condiciones de inflamación crónica (estímulo antigénico) asociada con enfermedades inflamatorias como la sialoadenitis mioepitelial (de las glándulas salivares) en el síndrome de Sjögren [40, 41] y en la tiroiditis de Hashimoto [42, 43] o con enfermedades infecciosas crónicas por bacterias como *Helicobacter pylori* en el estómago [18], *Campylobacter jejuni* en el intestino [44] y *Borrelia burgdorferi* en la piel [45, 46], por rickettsias como *Chlamydia psittaci* en la mucosa conjuntival y en los anexos oculares [47, 48] y por virus como el virus de la hepatitis C [49-52] y el virus de Epstein-Barr [53-55].

¿Cómo y cuándo se forma el MALT?

Como se ha expresado, en condiciones normales el tejido linfoide (MALT) está ausente en la mucosa gástrica [18, 25, 39] y virtualmente todos los individuos infectados por *Helicobacter pylori* desarrollan inflamación del estómago (gastritis crónica) [56] con variaciones que dependen del huésped, del medio ambiente y de la cepa de la bacteria que coloniza el estómago [57], en donde intervienen diversos mecanismos inflamatorios ya sea del orden de los inmunorreguladores como las interleuquinas 2, 4 y 10 y el interferón γ o del orden de los proinflamatorios como las interleuquinas 1, 6 y 8 y el factor tumoral α [32, 58, 59], responsables, en última instancia, de la gastritis crónica y de su evolución.

Hay suficiente evidencia científica para afirmar que *Helicobacter pylori* da lugar a una gastritis en la totalidad de los individuos infectados y a la formación de folículos linfoides en la mucosa gástrica [25, 27, 60]. La formación de MALT, en el caso de la infección por *Helicobacter pylori*, está tan relacionada que la presencia de folículos linfoides en la mucosa gástrica que se considera como un hallazgo patognomónico de esta infección, y dependiendo de la calidad del material estudiado y de la capacidad del examinador puede hallarse en la totalidad de los individuos infectados [25, 27] y como contraparte, tras la erradicación de la infección hay desaparición de estos agregados linfoides en todos los pacientes [61].

¿Qué es un linfoma MALT del estómago?

Isaacson y Wright, en 1983, describieron un subtipo de linfoma no Hodgkin gastrointestinal que se parecía a la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado, también conocida como linfoma mediterráneo, con características histológicas que recuerdan a las placas de Peyer del intestino que se originan en el MALT del estómago [20]. El linfoma MALT del estómago es un linfoma de células B extranodal de bajo grado, actualmente reconocido como una entidad clinicopatológica distinta en la clasificación de los linfomas de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud [62], actualmente vigente [63].

¿Cuándo y cómo se maligniza el MALT?

El mecanismo o los mecanismos íntimos por el cuál o los cuáles *Helicobacter pylori* da lugar a la aparición de un linfoma, similar a lo que se presenta en la carcinogénesis gástrica [64-72], no está plenamente aclarado, pero es seguro que en ella deben intervenir factores relacionados con el medio ambiente, el huésped y la bacteria [9, 73-77].

De acuerdo con Isaacson y colaboradores, la infección por *Helicobacter pylori* (1) daría lugar a una respuesta de linfocitos T que mediante la producción de anticuerpos condicionaría una respuesta policlonal de linfocitos B y formación del MALT; (2) en este tejido, las diversas poblaciones de linfocitos mantendrían la respuesta desencadenada por la bacteria; (3) durante la proliferación policlonal se desarrolla el linfoma de bajo o de alto grado.

Linfoma del MALT del estómago de bajo grado

Característicamente los linfomas son de bajo grado en donde las células que proliferan son del tipo de centrocitos y corresponden a linfomas del tipo de la zona marginal de la clasificación REAL de los linfomas [79]; su forma varía de linfocitos pequeños a células clivadas de aspecto monocitoide que se disponen en un denso infiltrado que expande la lámina propia y que clásicamente infiltra glándulas para producir las clásicas lesiones linfoepiteliales con muy pocas atípicas celulares [20].

Linfoma del MALT del estómago de alto grado

Los linfomas MALT del estómago de alto grado se originan por dos vías: la transformación de un linfoma de bajo grado [80-82] o como un linfoma *de novo* a partir del MALT, característicamente relacionado con grandes aberraciones genéticas [83]. En ambos casos, la infección por *Helicobacter pylori* no sólo induce la gastritis crónica y la formación del MALT, si no que puede inducir cambios de malignidad en los linfocitos B reactivos, de un lado, induciendo y manteniendo la actividad proliferativa de estas células que pueden, en cualquier momento, desarrollar alteraciones genéticas o, del otro lado, atrayendo y activando neutrófilos, que liberan especies de oxígeno reactivo, conocidos genotóxicos relacionados con un amplio espectro de anormalidades genéticas [84]. Además, los linfomas MALT del estómago de alto

grado clínicamente son muy agresivos, de mal pronóstico y pobre respuesta al tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* [85-95].

Para mayor información, en la **tabla 1**, se resumen los sitios diferentes al estómago en donde se ha informado la aparición de linfomas MALT [40-43, 96-152] y, por supuesto, en la gran mayoría de los casos se ha desarrollado sobre un MALT adquirido. Curiosamente, algunos de los linfomas MALT pueden aparecer en sitios en donde no hay mucosas, como la conjuntiva y los anexos oculares, pero se les clasifican dentro de este grupo porque son similares morfológica, inmunohistoquímica, genética y clínicamente [93].

Alteraciones genéticas relacionadas con los linfomas MALT

Ya sea en el estómago o en otro sitio, ya sea relacionados con *Helicobacter pylori* u otra etiología, en los linfomas MALT se han encontrado cambios genéticos que aparte de caracterizarlos determinan la gravedad de los mismos y las conductas terapéuticas.

Translocaciones cromosómicas

Hasta el momento se han identificado cinco translocaciones balanceadas asociadas con los linfomas MALT: la translocación t(11;18)(q21;q21) [153], la translocación t(1;14)(p22;q32) [154], la translocación t(14;18)(q32;q21) [155], la translocación t(1;2)(p22;p12) [156] y la translocación t(3;14)(p14;q32) [157].

Translocación t(11;18)(q21;q21)

La translocación t(11;18)(q21;q21), descrita originalmente, en 1989, aún antes de que se conociesen los linfomas MALT, en dos casos de linfoma linfocítico, uno del estómago y otro de las glándulas lagrimales, [153], es la aberración cromosómica más frecuente en los linfomas MALT [84, 93, 158-163] y sólo se ha descrito en los linfomas de bajo grado [158]. La translocación t(11;18)(q21;q21) se encuentra, con frecuencias variables, en los diferentes tipos de linfomas MALT: oscila entre el 5% y el 10% de los linfomas MALT de las glándulas salivares, de la piel, del ojo y sus anexos y del intestino, en el 30% de los linfomas MALT del estómago y el 40% de los del pulmón [155, 163-165].

La translocación t(11;18)(q21;q21) no se ha encontrado en los otros linfomas nodales ni en la enfermedad de Hodgkin [93, 161, 164, 165]. En el caso de los linfomas MALT del estómago, se ha observado que la translocación t(11;18)(q21;q21) está significativamente asociada con infecciones por *Helicobacter pylori* de la cepa CagA [165], lo que sugiere que la alteración cromosómica se produzca como resultado del daño del ADN por oxidación relacionada con los neutrófilos activados por grandes cantidades de interleuquina 8, característico de esta cepa [161]. En contraste con las otras aberraciones cromosómicas, que usualmente se presentan asociadas con múltiples alteraciones [158, 159], en el caso de los linfomas MALT del estómago, la parte negativa de esta translocación es el hecho de que los pacientes que la presentan no responden al tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* [163, 165, 166], además, tienden a tener una enfermedad con tendencia a diseminarse más rápido que aquellos que no la presentan.

Translocaciones t(1;14)(p22;q32) y t(1;2)(p22;p12)

La translocación t(1;14)(p22;p32) fue descrita en 1990 [154] y la translocación t(1;2)(p22;p12) en 2000 [156, 157, 167]. Ambas anomalías cromosómicas se han informado exclusivamente en linfomas MALT y representan menos del 5% de ellas [110, 156], se expresan clínicamente con enfermedad avanzada, de mal pronóstico y, como en el caso de la translocación t(11;18)(q21;q21), los pacientes que la presentan, no responden al tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* [168].

Tabla 1. Localización extragástrica, ordenada alfabéticamente, de los linfomas MALT

Localización	Observaciones
Conjuntiva [96-100]	Causa de «ojo rojo» [97]. Estudio con reacción de polimerasa en cadena demostró relación de este linfoma con <i>Helicobacter pylori</i> [99]
Cuello uterino [101]	
Duodeno [102-105]	Regresión tras el tratamiento de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> [102, 103] o con claritromicina por largo periodo [105]
Endometrio [106, 107]	
Epidídimo [108]	
Esófago [109]	
Glándula lacrimal [110, 111]	
Glándula salivar [40, 41, 112-116]	Regresión tras la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> [112]. En niño en el cual tras la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> el linfoma remitió completamente [113]. Asociado con síndrome de Sjögren e infección por <i>Helicobacter pylori</i> [114]
Hígado [117]	
Laringe [118, 119]	En paciente con reflujo gastroesofágico, se hizo tratamiento quirúrgico y erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> con remisión completa a los dos años [119]
Lengua [120]	
Mediastino [121]	
Mucosa gingival [122]	
Nariz (mucosa nasal) [123]	Regresión tras la erradicación de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> [123]
Ojo [124, 125]	
Piel [126]	
Próstata [127]	
Pulmón (y tracto respiratorio) [110, 128-130]	Asociado con trombocitopenia que desapareció tras el tratamiento quirúrgico del tumor [130]
Recto [131, 132]	Regresión tras la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> [131, 132]
Riñón [133]	Paciente con único hallazgo infección por <i>Helicobacter pylori</i> para lo cual fue tratado [133]
Seno [134, 135]	
Síndrome de Sjögren [114-116, 136, 137]	Infectado por <i>Helicobacter pylori</i> [114, 136]
Timo [138]	
Tiroides [42, 43, 139, 140]	
Transplante cardíaco [141]	MALT en paciente inmunosuprimido que desapareció tras la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> [141]
Trasplante hepático [142]	MALT en paciente inmunosuprimido que desapareció tras la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> [142]
Trompa de Falopio [143]	
Uretra (femenina) [144, 145]	
Uretra (masculina) [146]	
Vejiga urinaria [147-150]	Desaparición del linfoma tras la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> [149]. Coexistencia con linfoma MALT del estómago [150]
Vesícula biliar [151]	
Yeyuno [152]	<i>Helicobacter pylori</i> positivo [152]

Translocación $t(14;18)(q32;q21)$

La translocación $t(14;18)(q32;q21)$ fue descrita en 2003 en pacientes con linfoma folicular como otra característica específica de los linfomas MALT [155, 169]. Esta translocación, en frecuencia, es la segunda anomalía citogenética en los linfomas MALT, con una frecuencia que oscila entre el 15% y el 20% [92] y usualmente se presenta en linfomas MALT extradigés-tivos, en particular del hígado, del pulmón y del ojo y sus anexos [170, 171]. Esta anomalía cromosómica sólo se ha informado en un caso de linfoma MALT del estómago [172].

Las translocaciones $t(14;18)(q32;q21)$ y $t(11;18)(q21;q21)$ son mutuamente excluyentes [172]; es así, como en contraste con los linfomas MALT con translocación $t(11;18)(q21;q21)$ que rara vez presentan aberraciones cromosómicas adicionales, los linfomas con translocación $t(14;18)(q32;q21)$ frecuentemente presentan aberraciones adicionales, incluyendo las trisomías 3 y/ó 12 y 18 [92, 172], lo que, a su vez, es un signo de mal pronóstico.

Translocación $t(3;14)(p14;q32)$

La translocación $t(3;14)(p14;q32)$ es la última alteración cromosómica de este tipo descrita en los linfomas MALT [157]. De acuerdo con estudios preliminares, esta translocación se encuentra presente en el 50% de linfomas MALT del tiroides, del 20% del ojo y sus anexos y del 10% de los de piel [157]. Recientemente se ha informado un caso de esta anomalía asociada con un linfoma gástrico [173].

Otras alteraciones genéticas

Otras anomalías genéticas, tales como la inactivación de genes supresores de tumores, *p53* y *p16*, y una posible activación del oncogén *c-myc* puede llevar a una transformación de alto grado. La pérdida de ambas copias de *p53* ya sea por delección o mutación se han visto en un pequeño porcentaje de linfomas MALT de bajo grado, pero en un alto porcentaje de casos de transformación de alto grado [174]. Las mutaciones *p16* han sido reportadas en un pequeño porcentaje de casos de alto grado. La mutación somática de *c-myc* ha sido observada en el 16% de los linfomas MALT. La mutación de la región regulatoria del *c-myc* puede jugar un rol patogénico en al menos una proporción de linfomas MALT [175, 176]. La mutación del gen *Fas* está asociada con linfoproliferación autoinmune y en algunos linfomas MALT asociados con enfermedades inmunológicas se ha evidenciado mutación del gen *Fas* [177] no así en los linfomas MALT del estómago [178].

A título de resumen del subtítulo anterior, el desarrollo de los linfomas MALT del estómago es un proceso que se sucede paso a paso. Con base a lo observado, es posible construir una hipótesis coherente en el desarrollo de estos linfomas. *Helicobacter pylori* provoca una reacción linfoide en la mucosa gástrica que como resultado da la formación de un MALT; sobre este nuevo tejido en forma directa, los antígenos de *Helicobacter pylori*, o en forma indirecta, a través de las células T ayudadoras, se estimulan los linfocitos B que infiltran la mucosa gástrica y, ocasionalmente, se forma una clona de células con características de malignidad, inicialmente con pocos cambios cromosómicos, en donde es susceptible revertir la neoplasia tras la erradicación de *Helicobacter pylori*, cambios que a medida que pasa el tiempo o se presentan otros daños cromosómicos mayores, como los descritos, la neoplasia avanza con menor diferenciación y sin respuesta a la erradicación, presentándose, en esta última etapa un comportamiento similar al de los linfomas nodales.

En la **figura 1 a 9** se esquematiza el desarrollo de un linfoma MALT del estómago a partir de la infección por *Helicobacter pylori* [179] y en la **figura 10** se presenta una hipótesis de linfoma-génesis a partir de la infección por *Helicobacter pylori* de acuerdo con Du e Isaccson [84].

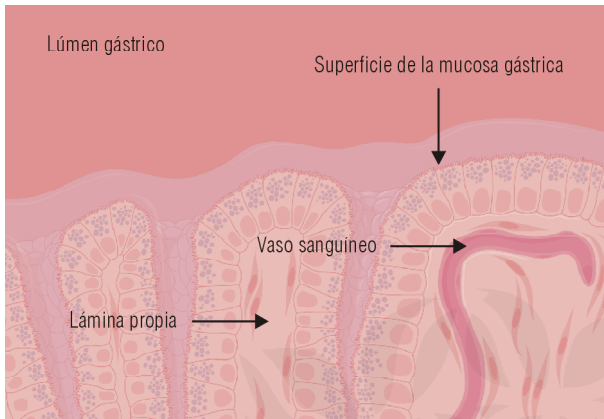


Figura 1. De la gastritis al linfoma gástrico. Corte anatómico del estómago donde se visualizan las porciones más importantes de éste [179].

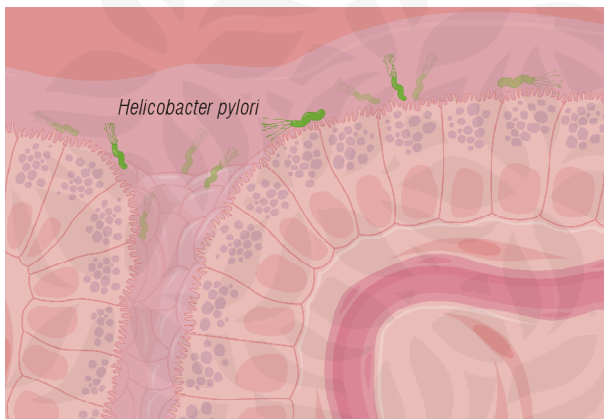


Figura 2. De la gastritis al linfoma gástrico. Corte histológico de la mucosa gástrica. El lumen gástrico se caracteriza por tener un pH ácido de 1,2 y la zona adyacente a la mucosa gástrica por tener un pH básico de 7,0. La mucosa gástrica se compone de un epitelio columnar que secreta moco y bicarbonato para la protección de ésta contra el ácido, el epitelio descansa sobre una lámina propia en donde se encuentran los vasos sanguíneos necesario para la nutrición del epitelio [179].

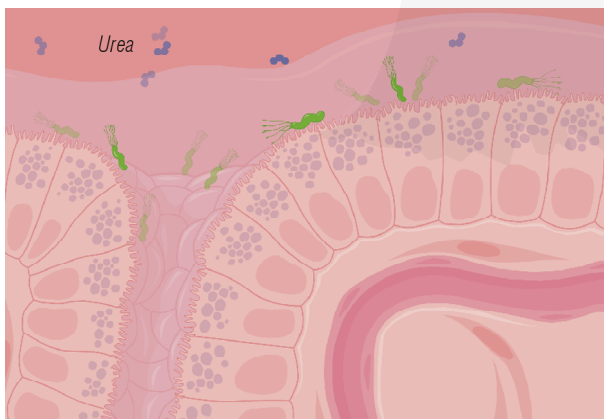


Figura 3. De la gastritis al linfoma gástrico. Figura en aumento de la mucosa gástrica. Se visualiza el inicio de la gastritis dado por la infección del *Helicobacter pylori* y sus efectos histopatológicos sobre la mucosa [179].

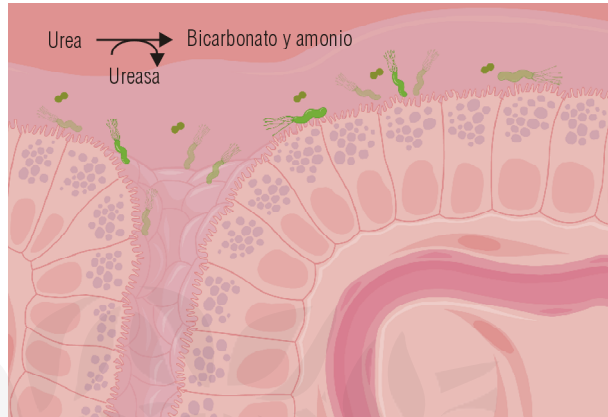


Figura 4. De la gastritis al linfoma gástrico. Esta bacteria coloniza la superficie de la mucosa gástrica y aprovecha las sustancias provenientes de la alimentación como la urea para su supervivencia en el medio [179].

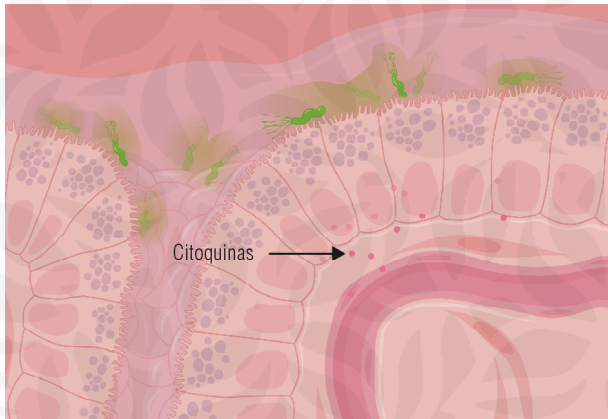


Figura 5. De la gastritis al linfoma gástrico. *Helicobacter pylori* produce una enzima denominada ureasa, que tienen la capacidad de desdoblar la urea en bicarbonato y amonio para generar así una capa protectora alrededor de las bacterias [179].

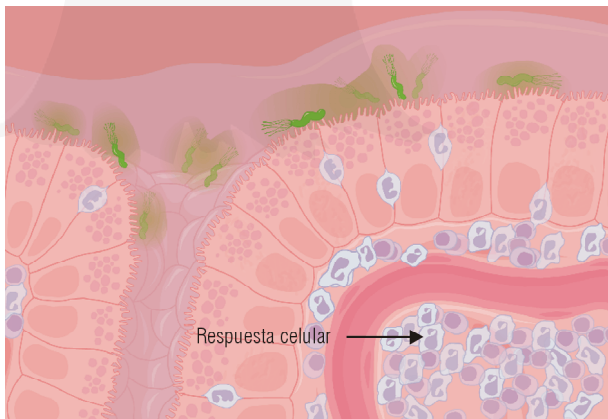


Figura 6. De la gastritis al linfoma gástrico. Con la capa de protección, principalmente para el ácido, *Helicobacter pylori* inicia su efecto citopático en la mucosa gástrica la cual responde por medio de mediadores inflamatorios como citoquinas y reclutamiento celular secundario al proceso. Durante este proceso, proliferan múltiples focos leucocitarios [179].

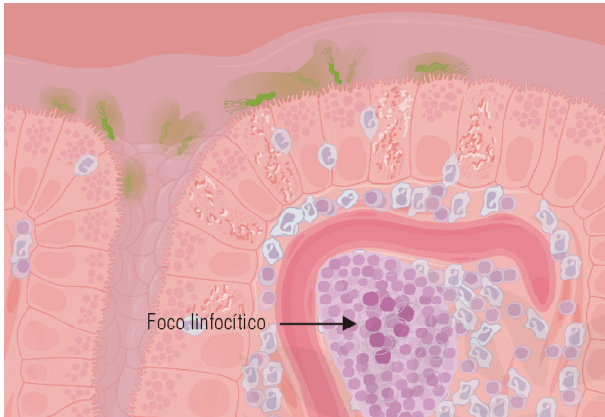


Figura 7. De la gastritis al linfoma gástrico. Estos focos son llamados, tejido linfoide asociados a mucosas o MALT (por sus siglas en inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*), están compuestos principalmente por linfocitos desarrollados en la lámina propia [179].

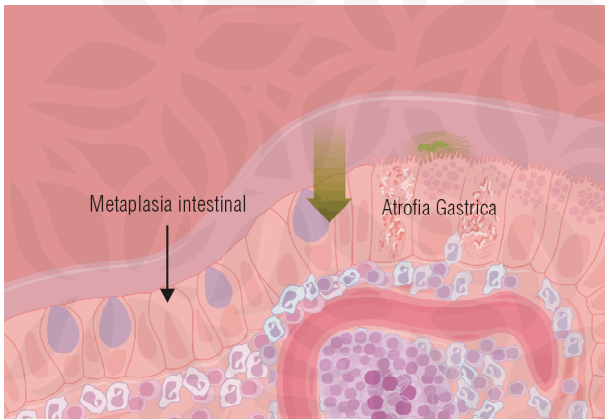


Figura 8. De la gastritis al linfoma gástrico. Se genera entonces una gastritis crónica que va disminuyendo el epitelio gástrico atrofiándolo (pérdida glandular) y si el efecto inflamatorio persiste pasa a una metaplasia intestinal. Esto ocurre en diferentes partes del epitelio gástrico [179].

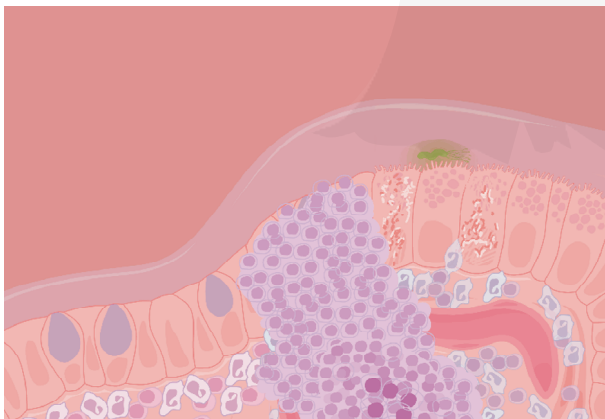


Figura 9. De la gastritis al linfoma gástrico. Ya establecido los cambios de atrofia y metaplasia, el MALT aumenta y empieza a jugar un papel importante en el desarrollo del linfoma gástrico al atravesar la lamina propia y al alcanzar el epitelio y la pared gástrica, esto con el fin de erradicar la infección por *Helicobacter pylori* [179].

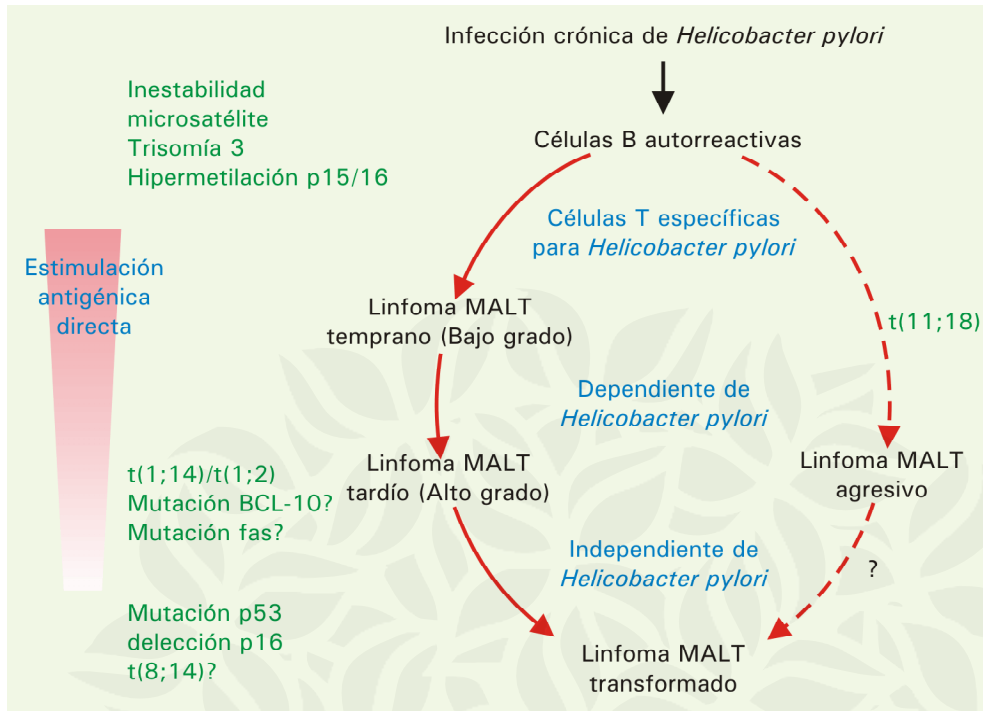


Figura 10. Patogénesis del linfoma MALT. Modificado, con autorización, de **Du MQ, Isaacson PG.** Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002; 3: 97-104 [84].

Cuadro clínico de los linfomas MALT del estómago

El linfoma gástrico primario fue descrito por vez primera en 1871 por Billroth [180] y desde esta época hasta que Isaacson y Wright lo definiesen como una entidad clínica [20], como se le conoce en la actualidad, también fueron conocidos como «seudolinfomas» o «hiperplasia linforreticular» debido a la presencia de folículos reactivos y la mezcla de células inflamatorias infiltrando la mucosa gástrica, con dos características clínicas: crecimiento lento y buen pronóstico [181-183].

Los linfomas MALT del estómago se presentan con mayor predominio en hombres que en mujeres, en una proporción que oscila entre 1,5:1 [184], usualmente en mayores de 50 años, característicamente con alta cronicidad y tendencia a permanecer localizados por mucho tiempo [185]. La edad a la que se presentan las formas de alto grado es 10 años mayor que la de los pacientes con forma de bajo grado [93, 186]. A diferencia del cáncer gástrico, que requiere alrededor de 40 años de incubación [187], los linfomas MALT del estómago se pueden presentar en niños: de acuerdo con Claviez y colaboradores, tras el análisis de 2.703 registros de niños con cáncer encontraron que estos linfomas, aunque extremadamente escasos (0,1%), siendo la edad más baja informada, a los 7 años [188].

Como la mayoría de las enfermedades del estómago, los linfomas MALT del estómago no presentan síntomas propios que le permitan al médico orientar el diagnóstico en tal o cual sentido; desde el punto de vista clínico, pueden ir desde pasar desapercibidos hasta presentar sintomatología propia de una dispepsia, anorexia, vómito, hemorragias digestivas, pérdida

de peso y ocasionalmente perforación del estómago [189]; en los estados avanzados o de alto grado, puede haber, además de los síntomas generales antes descritos, masa epigástrica, hepatomegalia y adenopatías periféricas [190] y a diferencia de los linfomas nodales, que usualmente se extienden a otros ganglios [191-193], los linfomas MALT del estómago lo hacen a otros sitios con mucosa como el intestino delgado, las glándulas salivares y a la zona esplénica [194-196].

A pesar de su carácter localizado, característico de estos linfomas [185], entre el 12% y 36% de los casos presentan, en algún momento de su evolución, diseminación de la enfermedad, dando origen a ser clasificados en estadios avanzados, III o IV de la clasificación clínica de los linfomas no Hodgkin [190, 197, 198]. También pueden tener compromiso de la médula ósea entre el 10% y el 14% [190] y, ocasionalmente, presentar fase leucémica [81, 199].

Diagnóstico

El diagnóstico de los linfomas MALT del estómago, como la mayoría de las enfermedades gástricas, como se ha expresado, no tiene un cuadro clínico específico y en gran parte depende de la habilidad de quién hace la endoscopia digestiva alta, de la calidad de biopsias que tome, de la disponibilidad tecnológica disponible en el sitio y, sobre todo, en que se piense en él y se le busque, como claramente se ha demostrado en países como Japón [10] y México [11], previamente citados. En Medellín, Colombia, en donde más del 61% de los niños menores de 12 años está infectado por *Helicobacter pylori* [200] y en los adultos las tasas de infectados varían del 71%, en médicos [201], al 92%, en mayores de 15 años [200] y el cáncer gástrico es la primera causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en ambos géneros [5], llama la atención que los linfomas MALT no sean frecuentes, según observación personal de la mayoría de los médicos patólogos consultados. El diagnóstico de linfoma MALT se basa en (1) aspectos endoscópicos, (2) aspectos histológicos, y (3) aspectos cromosómicos.

Aspectos endoscópicos

Sin duda alguna que la endoscopia digestiva alta es el eje central del diagnóstico de los linfomas MALT, no solo porque es la única forma de obtener material para estudio si no por su aspecto endoscópico. La endoscopia digestiva alta tiene una sensibilidad y especificidad de hasta 90% [202, 203] con un cuadro endoscópico muy característico. En el estómago, los linfomas MALT del estómago usualmente son multifocales pero la mayoría de ellos se ubican en el antro o en la parte distal del cuerpo del estómago [204]; además, los linfomas MALT del estómago, similar al cáncer gástrico, tiende a localizarse con mayor frecuencia en el antro del estómago pero puede localizarse en cualquier parte de éste [89]. Desde el punto de vista endoscópico, los linfomas de bajo grado permanecen localizados en la mucosa gástrica en tanto que los de alto grado suelen ser de mayor tamaño, infiltran capas profundas de la pared gástrica y con frecuencia invaden ganglios u órganos vecinos [190, 197, 205]. Además, los linfomas gástricos del MALT se presentan con mayor frecuencia en la región antral [27], sitio en donde asientan más frecuentemente los folículos y agregados linfoides [60].

Aspectos histológicos

Con la coloración de hematoxilina-eosina, los linfomas MALT del estómago típicos muestran características histológicas que recuerdan las placas de Peyer del intestino [20]. Histológicamente el linfoma MALT de bajo grado típico está formado por células B de tamaño medio, parecidas a las centrocíticas, caracterizadas por un núcleo de contorno irregular y citoplasma claro bien definido. Estas células están rodeadas de folículos e infiltrados epiteliales que forman

las lesiones linfoepiteliales, esto es casi patognomónico de los linfomas MALT del estómago. La diferenciación plamocitaria es una característica común de este tipo de linfomas.

Desde el punto de vista histológico, los linfomas MALT del estómago se identifican por las siguientes características histológicas: (1) reemplazo de las glándulas gástricas por infiltrado uniforme de células centrocitoides (similares a las centrocíticas, observadas en las placas de Peyer [20]) y (2) evidencia clara de destrucción linfoide de las glándulas gástricas o foveola (lesiones linfoepiteliales) [206]. Los linfomas MALT tienen un inmunofenotipo característico: CD 19+, CD20+, CD21+, CD35+, IgM+ e CD5-, CD10- e IgD- [38, 207, 208].

Aspectos genéticos

Los estudios genéticos, en particular los estudios cromosómicos, cada vez están más cerca de la práctica clínica y no hay duda que su realización es costo-eficiente [94]. No están disponibles en el medio pero debe hacer parte de la agenda tecnico-científica del país.

Clasificación clínica

Los linfomas MALT del estómago, como linfomas que son, pueden y deben ser clasificados clínicamente para establecer la extensión de la enfermedad y así poder determinar el pronóstico y el mejor tratamiento. De acuerdo con las clasificaciones vigentes, los linfomas del estómago pueden ser clasificados según la clasificación de Ann Arbor [209], modificada por Musshoff [210], como se resume en la **tabla 2**. Para lograr una adecuada clasificación, aparte de los estudios inherentes al linfoma propiamente dicho y analizados en el subtítulo anterior, a los pacientes con este diagnóstico, además de una excelente historia clínica, de la endoscopia digestiva alta y de la biopsia de mucosa gástrica, se les debe solicitar, entre otros estudios complementarios, los siguientes: endosonografía, para establecer la profundidad hasta donde ha penetrado el tumor y la presencia de compromiso de ganglios linfáticos; tomografía computarizada de tórax y abdomen; ultrasonografía de cuello y abdomen y estudio de medula ósea (aspirado y biopsia) [211]. Además, estudios de laboratorio clínico que incluyan: hemograma completo, alanino y aspartato aminotransferasas (transaminasas), bilirrubina, deshidrogenasa láctica, urea, creatinina, electroforesis de proteínas (investigar gammopatía monoclonal [212]) y pruebas para *Helicobacter pylori* en material de biopsia prueba de ureasa rápida (CLO-test)

Tabla 2. Sistema de clasificación en estadios de Ann Arbor, modificado por Musshoff [210], para los linfomas extranodales

I _E		Linfoma localizado en una o más sitios del tracto gastrointestinal a un lado del diafragma sin infiltración ganglionar
	I _{E1}	Linfoma limitado a mucosa y submucosa también llamado linfoma precoz
	I _{E2}	Linfoma extendido a través de la submucosa
II _E		Afectación de una o más localizaciones gastrointestinales, en un lado del diafragma con infiltración ganglionar, independiente del grado de infiltración en profundidad de la pared gastrointestinal
	II _{E1}	Infiltración de ganglios regionales
	II _{E2}	Infiltración de ganglios linfoides alrededor del área regional
III _E		Afectación del tracto gastrointestinal y/o de los ganglios linfáticos a uno o ambos lados del diafragma
IV _E		Masa linfoide con o sin infiltración de ganglios y afectación difusa de órganos y tejidos no gastrointestinales

y coloración para detección de la bacteria y, si se dispone, la prueba aliento con urea marcada con carbono 13 que permite tener una idea clara de la carga de bacterias y sobre todo es de gran utilidad para la evaluación después de la erradicación y en el seguimiento a largo plazo [211].

Tratamiento

De acuerdo con los criterios de causalidad de Bradford Hill [26], la prueba de fuego para demostrar la relación de causalidad es la respuesta al tratamiento. Antes de que se conociera su etiología infecciosa, el tratamiento de elección de los linfomas gástricos era la gastrectomía radical [213], seguida, de acuerdo con las características de cada paciente y la disponibilidad de recursos, de radioterapia y quimioterapia complementarias. Tras el descubrimiento de que la gastritis crónica es el resultado de una infección [12] y que ésta es el origen del MALT en el estómago [18] y que éste se puede malignizar como resultado del estímulo, directo e indirecto, inducido y sostenido por *Helicobacter pylori* [93], el manejo de los linfomas gástricos cambió diametralmente: paso de ser una enfermedad maligna, de origen desconocido, a ser una enfermedad infecciosa, susceptible de ser tratada con antibióticos [21].

Linfomas de bajo grado y enfermedad localizada

En la comunidad científica no hay duda que el tratamiento de elección de los linfomas MALT del estómago de bajo grado y enfermedad localizada (I_E) es la erradicación de *Helicobacter pylori*. De acuerdo con una selección representativa de los diferentes grupos de investigación [21, 214-230], como se observa en la **tabla 3**, tras el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con linfoma MALT del estómago de bajo grado con enfermedad localizada (I_E), se obtiene remisión completa entre el 60% [215] y el 100% [221, 224] de los pacientes, remisión que se alcanza tan rápido como en dos meses [221, 229] o tan tarde como en 13 meses [222], con un máximo de 45 meses [222] y se mantiene tras la evidencia de un seguimiento entre 10 [229] y 43 meses [228].

A pesar de que más del 90% de los pacientes con linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado con enfermedad localizada (I_E) se logra el objetivo de la erradicación bacteriana [21, 214-230], en todos los casos es de vital importancia para el paciente tener la certeza de la erradicación, pues se sabe que tras la recaída o la reinfección reaparece el linfoma [37, 218, 221, 231-235], aunque no se presente en todos los casos. El seguimiento postratamiento de erradicación debe hacerse en estos pacientes con endoscopia digestiva alta y ecografía endoscópica en todos los casos.

Linfomas de alto grado con enfermedad localizada

A pesar de que la mayoría de los pacientes con estas formas de linfoma ya no son dependientes de *Helicobacter pylori* [84], y que en la comunidad científica hacía carrera el concepto de que estos pacientes deberían ser tratados con los métodos convencionales [236, 237], en los últimos años se ha observado que algunos de ellos responden con remisión completa al tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* [238-240]. Recientemente, Chen y colaboradores, en un estudio prospectivo multicéntrico, tras el seguimiento, en un promedio de más de 5 años, de 24 pacientes con linfoma MALT del estómago de alto grado en estadio I_E , encontraron que la remisión completa era posible en el 64% de estos pacientes, concluyendo, los autores, que la transformación a alto grado no necesariamente se asocia con pérdida de la dependencia de *Helicobacter pylori* y que la erradicación debe ser considerada como tratamiento de primera línea en estos pacientes [240].

Tabla 3. Selección de trabajos que analizan la respuesta al tratamiento de erradicación en linfomas MALT del estómago

Autor(es)	Número de pacientes	Remisión completa (%)	Tiempo en lograr la remisión completa (meses)	Tiempo de seguimiento en remisión completa (meses)
ND: no determinado				
Wotherspoon y colaboradores [21]	6	100	7 (1 a 18)	> 72 (> 72)
Bayerdörffer y colaboradores [214]	33	79	4 (1 a 9)	13 (7 a 18)
Roggero y colaboradores [215]	25	60	ND (3 a 9)	12 (3 a 36)
Savio y colaboradores [216]	12	92	3 (2 a 8)	24 (14 a 36)
Montalbán y colaboradores [217]	9	89	7 (5 a 7)	14 (7 a 22)
Neubauer y colaboradores [218]	50	80	4 (0,5 a 40)	15 (0 a 40)
Pinotti y colaboradores [219]	45	68	5 (3 a 18)	23 (2 a 66)
Sackmann y colaboradores [220]	22	86	ND (1 a 14)	10 (2 a 20)
Nobre y colaboradores [221]	17	100	2 (1 a 12)	12 (2 a 39)
Steinbach y colaboradores [222]	18	76	13 (3 a 45)	41 (18 a 70)
Begum y colaboradores [223]	48	90	4 (2 a 22)	18 (12 a 63)
Papa y colaboradores [224]	7	100	4 (3 a 6)	42 (20 a 54)
Savio y colaboradores [225]	76	93	ND (1 a 24)	28 (12 a 63)
Thiede y colaboradores [226]	84	81	ND	34 (3 a 62)
Yamashita y colaboradores [227]	21	67	3 (1 a 12)	9 (0 a 21)
Montalbán y colaboradores [228]	19	95	5 (2 a 19)	43 (5 a 78)
Nakamura y colaboradores [229]	41	72	2 (1 a 18)	
Ruskone-Fourmestreaux [230]	34	79	8 (2 a 18)	23 (8 a 44)

Linfomas que no responden a la erradicación de *Helicobacter pylori* o con enfermedad diseminada

Los pacientes con linfoma MALT del estómago con estadios localizados (I_E) que no responden al tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* son objeto de tratamiento convencional de los linfomas gástricos con algunas modificaciones.

Cirugía

La gastrectomía radical en los pacientes en donde está indicada en estadio localizado (I_E) tiene un sobrevida a 5 y 10 años de 90% y 70% respectivamente [241]. Como la gastrectomía radical tiene tasas de morbilidad y mortalidad más altas que las otras opciones de tratamiento cada vez se utiliza menos [242], como alternativa se puede utilizar la resección endoscópica de la mucosa neoplásica, con menos complicaciones y resultados equivalentes [243] y a menor costo.

Radioterapia

La radioterapia se presenta como otra opción con buenos resultados, con remisión completa de hasta el 100% en pacientes con enfermedad localizada [244]. La radioterapia también ha mostrado ser de utilidad cuando se combina con cirugía [245], pero en este caso, antes de tomar la determinación es importante tener en cuenta la morbilidad de esta última [242] con relación a las otras alternativas. De acuerdo con estudios recientes, la radioterapia es la indicación de

primera línea en pacientes con enfermedad localizada que no responden a la erradicación o son *Helicobacter pylori* [95]. Con radioterapia, cuando está indicada, la respuesta es excelente: a 5 años se logra una sobrevida general de más del 90% y libre de enfermedad por encima de 80% [246, 247].

Quimioterapia

Como tratamiento, la quimioterapia en pacientes con linfomas MALT del estómago está indicada en pacientes *Helicobacter pylori* positivos que no responden a la erradicación de la infección, en pacientes *Helicobacter pylori* negativos y en pacientes que tienen enfermedad diseminada o extragástrica.

La quimioterapia más utilizada es la monoterapia con alquilantes como la ciclofosfamida [198, 219, 248-250] y el clorambucil [198, 219, 251, 252]. Levy y colaboradores utilizando ciclos de clorambucil (6 mg/m² por 14 días/mes, por 12 meses) lograron remisión completa en el 58% de estos pacientes [252]. Otros esquemas de quimioterapia como el CHOP (ciclofosfamida, adriplastina, vincristina, prednisona) sólo estarían indicados en pacientes del grupo anterior que no responden a la monoterapia y en pacientes con enfermedad diseminada (III_E y IV_E) [90, 116, 253]. Recientemente se ha utilizado en estos pacientes rituximab, un anticuerpo anti-CD20, con remisión completa entre el 46% [254] y el 73% de los pacientes con estas características [255]. En términos generales, con la quimioterapia, cuando está indicada, a 5 años se logra una sobrevida general de más del 75% y libre de enfermedad por encima de 50% [246, 247].

Manejo de linfomas MALT de localización extragástrica

A pesar de que los linfomas MALT del estómago representen más de 50% de todos los linfomas MALT [256], es claro, como se ha analizado en el curso de este módulo, que la formación del MALT no es exclusivo de la mucosa gástrica ni de *Helicobacter pylori* y en consecuencia, como se mostró en la **tabla 1**, pueden aparecer en muchos otros sitios. En los casos en donde se ha informado linfomas MALT de origen extragástrico debe procederse de acuerdo con la epidemiología y como en algunos de éstos se ha encontrado relación con *Helicobacter pylori*, y, sobre todo, remisión completa tras la erradicación de la infección, como se analizará a continuación, lo lógico es intentar la erradicación antes de emprender una terapia convencional, más agresiva, reservándola para aquellos que no responden o no tienen relación con la infección por *Helicobacter pylori*, en donde sí es lógico es continuar con el tratamiento convencional, como se analizó previamente.

Como se ha anticipado, hay casos de linfoma MALT extragástrico en los cuales se ha evidenciado la presencia de *Helicobacter pylori* y en donde la erradicación de la infección va seguida de remisión completa, como en conjuntiva [97, 99], en duodeno [102, 103, 105], en glándula salivar (parótida) [112, 113] asociado con síndrome de Sjögren en infección por *Helicobacter pylori* [114], en MALT de laringe [119], de mucosa nasal [123], de pulmón (y tracto respiratorio) [130], de recto [131, 132], de riñón [133], de vejiga urinaria [149, 150], de yeyuno [152] y en pacientes con síndrome de Sjögren [114, 136, 142] y en pacientes con linfoma MALT y antecedentes de trasplante cardíaco [141] o hepático [142].

Concurrencia de linfoma MALT del estómago y otras neoplasias gástricas

No siendo exclusivo de los linfomas gástricos, la coexistencia de éstos con otras enfermedades malignas, gástricas o extragástricas, no debe pasar desapercibido. Se presenta con enferme-

dades que se originan de la misma población celular, de origen diferente en el mismo órgano o por mecanismos similares.

Coexistencia del linfoma MALT del estómago con otras neoplasias de linfocitos B

La coexistencia de los linfomas MALT del estómago con otras neoplasias del mismo origen celular se presenta con mayor frecuencia con las enfermedades relacionadas con los plasmocitos, células íntimamente relacionadas con los linfocitos B, en particular con los plasmocitomas, el mieloma múltiple de localización digestiva y la gammapatía monoclonal, como se analizará a continuación.

Linfomas del MALT del estómago y plasmocitomas

Los plasmocitomas gastrointestinales se han documentado desde 1920 [257] y desde hace muchos años se conoce la asociación de éstos y el mieloma con la anemia perniciosa [258, 259] y el cáncer gástrico [260-264], hoy claramente relacionados con la infección por *Helicobacter pylori*, como se analizó detalladamente en el módulo anterior [19]. Además, desde el punto de vista histológico los linfomas MALT del estómago pueden ser difíciles de distinguir de los plasmocitomas gastrointestinales [265, 266]. Una evidencia más de esta relación es el hecho de que muchos de los plasmocitomas desaparecen tras la erradicación de *Helicobacter pylori* [267-269].

Linfomas del MALT del estómago y mieloma múltiple

La concurrencia del mieloma múltiple con los linfomas del estómago es un hallazgo que se conoce desde hace muchos años [270-276]. Hoy, cuando se conoce que en el MALT también hay plasmocitos que pueden ser estimulados por antígenos de *Helicobacter pylori* es más comprensible esta asociación. En el caso de los plasmocitomas, analizado en el acápite anterior, podría decirse que éstos son la expresión del mieloma localizado y que en el caso de que se disemine no sería posible diferenciar el uno del otro. Wöhler y colaboradores han demostrado la asociación de los linfomas gástricos con el mieloma gástrico [277], además, describieron un caso de un plasmocitoma en órbita que remitió totalmente tras la erradicación de *Helicobacter pylori* [278]. Con estos antecedentes es lógico que en todo paciente con diagnóstico de una enfermedad relacionada con las células plasmáticas se le estudie para *Helicobacter pylori* y en caso de ser positivo se le de tratamiento de erradicación antes de indicar el tratamiento convencional.

Linfomas del MALT del estómago y gammapatía monoclonal

La gammapatía monoclonal, importante en el estudio del paciente con discrasia de células plasmáticas [279], de acuerdo con el trabajo de Malik y colaboradores, puede estar relacionada con infección por *Helicobacter pylori* como resultado de la estimulación antigénica crónicamente por la bacteria a los linfocitos B en la mucosa gástrica, con resolución de la gammapatía hasta un 30% de los casos mediante la erradicación de la bacteria [280], relación que algunos otros autores reconocen [281]

Coexistencia del linfoma MALT del estómago con cáncer gástrico

La coexistencia de estas dos neoplasias no es un hallazgo nuevo: en 1931, Sehuback describió el primer caso de coexistencia de cáncer y linfoma gástrico [282]. En la era poshelicobacter varios autores han revivido esta coexistencia [283-290] que podría considerarse como una evidencia más de la relación de éstas con una etiología única: la infección por *Helicobacter pylori*. La

relación de la coexistencia es mayor cuanto más tiempo se está infectado [289]. De acuerdo con Nakamura y colaboradores, dentro de la simultaneidad tumoral se sugiere, con base en muchos de los casos observados, que el linfoma precede al cáncer gástrico debido al tamaño de la lesión la cual es mayor en los linfomas, además de que el grado de invasión en éstos es más profunda con respecto al cáncer [283]. Recientemente se ha descrito la coexistencia de las dos neoplasias asociadas con una gastropatía hipertrófica (enfermedad de Ménériere) [291], otra entidad clínica claramente relacionada con la infección por *Helicobacter pylori* [292-299].

La presencia concomitante de linfoma MALT del estómago y cáncer gástrico [286, 290, 300-302] hace necesario que el tratamiento se base en la cirugía con tratamiento con quimioterapia complementaria.

Coexistencia de linfomas MALT con púrpura trombocitopénica autoinmune por mecanismos similares

Vale la pena enfatizar que *Helicobacter pylori* se ha relacionado, desde 1998, con la púrpura trombocitopénica autoinmune [303-305], posiblemente a través de mecanismos inmunológicos, que en el caso de los linfomas MALT del estómago estaría compartiendo. Noda y colaboradores, en 2004, informaron la regresión de una púrpura trombocitopénica autoinmune en un paciente a quien se le reseccó un linfoma MALT del estómago, confirmado por estudios de T-FISH (*tissue fluorescente in situ hybridisation*), al cual se le administró tratamiento de erradicación para *Helicobacter pylori* detectado por prueba aliento con urea marcada con carbono 13, con remisión completa sostenida de ambas enfermedades 24 meses más tarde [306].

Más recientemente, Kawashima y colaboradores en Japón, en 2005, describieron un paciente de 75 años con un linfoma MALT del pulmón y púrpura trombocitopénica autoinmune con remisión completa de ambas enfermedades tras la resección quirúrgica del linfoma 4 años atrás [130].

Pronóstico

Dos circunstancias dominan el pronóstico de los pacientes con linfoma MALT: (1) el grado de diferenciación, siendo excelente en los de bajo grado y pésimo en los de alto grado [85-95], y (2) la clasificación clínica, siendo excelente en los linfomas localizados (I_E) y malo en los pacientes con enfermedad más allá de la mucosa gástrica y en la mayoría de las formas extragástricas [35, 86, 94, 190, 218, 220, 222, 230, 233, 241, 307-310]. El pronóstico es mejor en mujeres [28] y en jóvenes [28] y el hecho de remisión completa tras el tratamiento [311], como sucede en la mayoría de las neoplasias. Además, son de mal pronóstico la presencia de alteraciones cromosómicas como la trisomía 3 [312], la translocación t(11;18)(q21;q21) [313], y algunas cepas de *Helicobacter pylori* CagA positivas [222].

En términos generales los linfomas MALT del estómago tienen un pronóstico más favorable que los linfomas nodales. Los linfomas MALT del estómago de bajo grado del estómago tienen una supervivencia que puede llegar hasta el 91% a los 5 años y al 75% a los 10 años [86], característica que han reconfirmado la mayoría de los autores [190, 219, 230, 314-316].

Recaída o reinfección

En el manejo de la infección por *Helicobacter pylori* uno de los problemas aún no aclarados definitivamente es el concepto de recaída y de reinfección. Desde el punto de vista práctico, la recaída tiene que ver con la reaparición de la misma cepa tiempo después de haberse logrado

una aparente erradicación, en donde las pruebas disponibles no tienen la sensibilidad suficiente para detectar la mínima población residual de bacterias que más tarde, usualmente después de varios meses [317], van a repoblar la mucosa gástrica y la enfermedad asociada, como en el caso del linfoma, reaparece [234, 235]. Por la posibilidad de una recaída o una reinfección que reactiven la actividad tumoral, los pacientes con diagnóstico de linfoma MALT deben ser seguidos a largo plazo [30, 89, 252, 266, 318], como se hace con otras enfermedades malignas, con endoscopia digestiva alta y pruebas para detectar la presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica, siendo la prueba aliento con urea marcada con carbono 13 la que mayor eficiencia ha mostrado para este fin [319].

¿Siendo *Helicobacter pylori* un cancerígeno, como claramente se ha demostrado, cómo intervenir positivamente en el control de los linfomas gástricos?

Siendo *Helicobacter pylori* un cancerígeno reconocido por la Organización Mundial de la Salud, con el grado de máxima peligrosidad [320] y que los linfomas MALT del estómago, hasta que no se demuestre lo contrario están relacionados con esta bacteria como claramente se ha analizado a través de este módulo o con *Helicobacter heilmannii* [321] es apenas lógico que las medidas y las razones expuestas en el módulo anterior, con relación al cáncer gástrico y la infección por *Helicobacter pylori* [19], pueden ser aplicadas en su totalidad.

Partiendo de la experiencia con otras enfermedades infecciosas con poder cancerígeno, por ejemplo, las hepatitis virales para el hepatocarcinoma [322-324], y el virus del papiloma humano para el cáncer de cuello uterino [325, 326], es posible extrapolar estos conocimientos a la infección por *Helicobacter pylori*, que similar a los ejemplos, las acciones deberán orientarse (1) a identificar y erradicar la infección en el mayor número posible de pacientes infectados y erradicar la infección y (2) a prevenir que los que no lo estén permanezcan libres de la bacteria a través de medidas sanitarias, mejoramiento de las condiciones socioeconómicas de la población y el desarrollo de vacunas eficientes, muy próximas a estar disponibles [327-332].

Conclusiones

El descubrimiento de bacterias en la cavidad gástrica no sólo cambió la definición y el manejo de la enfermedad ácido-péptica sino que abrió el camino hacia una hipótesis de origen infeccioso para las neoplasias del estómago. Los mecanismos íntimos por los cuales se desarrolla un proceso de carcinogénesis a partir de la infección por *Helicobacter pylori* hasta el momento son desconocidos pero es posible que sea multifactorial en donde interactúen el agente (*Helicobacter pylori*), el huésped y el medio ambiente. Es posible que en el futuro se logre identificar algunas características de las cepas de bacterias con mayor potencial carcinogénico y que, más temprano que tarde, el camino hacia el manejo de las neoplasias gástricas, incluido el cáncer y el linfoma de estómago, se enfoque en el control de la bacteria, ya sea erradicándola en los que resulten positivos en los programas de tamización o mediante la aplicación masiva de la vacuna contra *Helicobacter pylori*. También será posible intervenir en los linfomas del estómago mediante programas de saneamiento ambiental, en particular con el control sobre las aguas contaminadas con materia fecal humana y el manejo de excretas y mejoramiento de las condiciones socioeconómicas de las poblaciones. Tras la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* en una población deben pasar 40 años antes de que desaparezca las enfermedades malignas relacionadas con esta infección [333].

Agradecimientos

A la Universidad Johns Hopkins por la autorización para utilizar los diagramas de las figuras 1 a 9 (from the Johns Hopkins Gastroenterology and Hepatology Resource Center, www.hopkins-gi.org, copyright 2005, Johns Hopkins University, all rights reserved [179]).

Al Dr. Juan David Ramírez Barrera, médico coordinador del Programa de Educación Médica Continua Certificada de la Universidad de Antioquia y la Editora Médica Colombina S.A., por la búsqueda de material que enriqueció este módulo.

Summary: Gastric MALT lymphomas are tumors derived from the MALT that as the result of the infection by *Helicobacter pylori*, develop in the gastric mucosa. The development of gastric MALT lymphomas is a sequential processes, where the infection by *Helicobacter pylori* initiates a lymphoid reaction in the gastric mucosa that which results in the formation of a MALT. MALT lymphomas may present in two ways: parting from the «malignization» of the MALT, with the development of low grade lymphoma, dependent on an antigenic stimulus and with chromosomal changes acquired in time that make it evolve into high grade forms independent from the antigenic stimulus or de novo as a result of a chromosomal alteration induced, in the case of gastric MALT lymphomas, by *Helicobacter pylori*. Treatment of MALT lymphomas depends on the localization, classification, grade of differentiation (low grade versus high grade) and associated chromosomal alterations. In the initial stages of lymphoma, in low grade lymphomas, when it still is immunologically dependent to *Helicobacter pylori*, cure is achieved thru the eradication of the infection; in advanced stages, when the lymphoma does not immunologically depend on the bacteria, treatment done is with surgery, chemotherapy and radiotherapy, alone or in association depending on the patients conditions and the medical assistance environment in which it unrolls. The future of gastric MALT lymphomas depends on their detection when they are still sensible to the eradication of *Helicobacter pylori* or that the infection diminishes in the population as a result of an improvement in the socioeconomic conditions including the water and excrete control, and an in the future by immunoprevention thru vaccinating of the whole population.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastric lymphoma, MALT lymphoma.

Campuzano-Maya G. *Helicobacter pylori* and gastric MALT lymphoma. Medicina & Laboratorio 2006; 12: 111-142.

Módulo 1 (La Clínica y el laboratorio), número 57. Editora Médica Colombiana S.A., 2006®.

Bibliografía

1. **Armitage JO.** Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 328: 1023-1030.
2. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997; 89: 3909-3918.
3. **Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G, Sabattini E.** From the R.E.A.L. Classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities? Ann Oncol 1998; 9: 607-612.
4. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.** Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
5. **Piñeros M, Ferlay J, Murillo R.** Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 1995-1999. Instituto Nacional de Cancerología 2005; Imprenta Nacional de Colombia, Bogotá.
6. **Loehr WJ, Mujahed Z, Zahn FD, Gray GF, Thorbjarnarson B.** Primary lymphoma of the gastrointestinal tract: a review of 100 cases. Ann Surg 1969; 170: 232-238.
7. **Freeman C, Berg JW, Cutler SJ.** Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972; 29: 252-260.
8. **Otter R, Bieger R, Kluin PM, Hermans J, Willemze R.** Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. Br J Cancer 1989; 60: 745-750.
9. **Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M.** Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. Ann Hematol 2005; 84: 1-12.

10. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* 2003; 97: 2462-2473.
11. Arista-Nasr J, Herrera-Goepfert R, Loria A, Schneider-Ehrenberg O, Romero-Lagarza P, Caballero-Mendoza E, et al. Increasing frequency of gastric lymphoma in two national institutes of health in Mexico. *Rev Invest Clin* 2000; 52: 21-24.
12. Warren J, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1273-1275.
13. Goodwin CS, J.A. A, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39: 397-405.
14. Howden CW. Clinical expressions of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med* 1996; 100: 27S-32S; discussion 32S-34S.
15. Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A, Ojetti V, Candelli M, Torre ES, et al. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Gut* 1999; 45 Suppl 1: I9-12.
16. Sherman PM, Lin FY. Extradigestive manifestation of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 421-424.
17. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789.
18. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-1176.
19. Campuzano-Maya G. *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. *Medicina & Laboratorio* 2006; 12: 11-45.
20. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-1416.
21. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, 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: 575-577.
22. Isaacson 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 antibodies. *Gastroenterology* 1999; 117: 750-751.
23. Wyatt JI, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988; 142: 44-49.
24. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*? *J Clin Pathol* 1989; 42: 1269-1271.
25. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24: 577-583.
26. Hill AB. The environment and disease: association on causation. *Proc Soc Med* 1965; 58: 295-300.
27. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994; 47: 436-439.
28. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-1271.
29. Herrera-Goepfert R, Garcia-Marciano R, Zeichner-Gancz I. *Helicobacter pylori* and lymphoid follicles in primary gastric MALT-lymphoma in Mexico. *Rev Invest Clin* 1996; 48: 261-265.
30. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, Alpen B, Wundisch T, Thiede C, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002; 50 Suppl 3: III19-24.
31. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Iida M, Fujishima M, Tsuneyoshi M. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 1997; 79: 3-11.
32. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186.
33. Gurney KA, Cartwright RA, Gilman EA. Descriptive epidemiology of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. *Br J Cancer* 1999; 79: 1929-1934.
34. Ducreux M, Boutron MC, Piard F, Carli PM, Faivre J. A 15-year series of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: a population-based study. *Br J Cancer* 1998; 77: 511-514.
35. D'Amore F, Brincker H, Gronbaek K, Thorling K, Pedersen M, Jensen MK, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1673-1684.
36. Ullrich A, Fischbach W, Blettner M. Incidence of gastric B-cell lymphomas: a population-based study in Germany. *Ann Oncol* 2002; 13: 1120-1127.
37. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 834-835.
38. Spencer J, Finn T, Isaacson PG. Human Peyer's patches: an immunohistochemical study. *Gut* 1986; 27: 405-410.
39. Isaacson PG. Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1994; 330: 1310-1311.
40. Hyjek E, Smith WJ, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadenitis. *Hum Pathol* 1988; 19: 766-776.
41. Isaacson PG. The MALT lymphoma concept updated. *Ann Oncol* 1995; 6: 319-320.
42. Cammarota G, De Marinis AT, Papa A, Valle D, Cuoco L, Cianci R, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue in autoimmune thyroid diseases. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 869-872.
43. Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988; 19: 1315-1326.

44. **Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, Pochart P, Suarez F, et al.** Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004; 350: 239-248.
45. **Garbe C, Stein H, Dienemann D, Orfanos CE.** *Borrelia burgdorferi*-associated cutaneous B cell lymphoma: clinical and immunohistologic characterization of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 584-590.
46. **Roggero E, Zucca E, Mainetti C, Bertoni F, Valsangiaco C, Pedrinis E, et al.** Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol* 2000; 31: 263-268.
47. **Ferrari AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, et al.** Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 586-594.
48. **Ferrari AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, De Conciliis C, Resti AG, Mazzi B, et al.** Regression of ocular adnexal lymphoma after *Chlamydia psittaci*-eradicating antibiotic therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5067-5073.
49. **Luppi M, Longo G, Ferrari MG, Ferrara L, Marasca R, Barozzi P, et al.** Additional neoplasms and HCV infection in low-grade lymphoma of MALT type. *Br J Haematol* 1996; 94: 373-375.
50. **Tkoub EM, Haioun C, Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Delchier JC.** Chronic hepatitis C virus and gastric MALT lymphoma. *Blood* 1998; 91: 360.
51. **De Vita S, De Re V, Sansonno D, Sorrentino D, Corte RL, Pivetta B, et al.** Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: viral detection in gastric low-grade lymphoma associated with autoimmune disease and in chronic gastritis. *Hepatology* 2000; 31: 182-189.
52. **Zucca E, Roggero E, Maggi-Solca N, Conconi A, Bertoni F, Reilly I, et al.** Prevalence of *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus infections among non-Hodgkin's lymphoma patients in Southern Switzerland. *Haematologica* 2000; 85: 147-153.
53. **Diss TC, Wotherspoon AC, Speight P, Pan L, Isaacson PG.** B-cell monoclonality, Epstein Barr virus, and t(14;18) in myoepithelial sialadenitis and low-grade B-cell MALT lymphoma of the parotid gland. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 531-536.
54. **Tao J, Kahn L.** Epstein-Barr virus-associated high-grade B-cell lymphoma of mucosal-associated lymphoid tissue in a 9-year-old Boy. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1520-1524.
55. **Chan WY, Chan EK, Chow JH.** Epstein-Barr virus-associated gastric lymphomas are distinct from mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas: genetic abnormalities of p53 gene. *Diagn Mol Pathol* 2001; 10: 153-160.
56. **Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez-Perez GI, et al.** Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-1566.
57. **D'Elios MM, Amedei A, Del Prete G.** *Helicobacter pylori* antigen-specific T-cell responses at gastric level in chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer and low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Microbes Infect* 2003; 5: 723-730.
58. **Baldari CT, Lanzavecchia A, Telford JL.** Immune subversion by *Helicobacter pylori*. *Trends Immunol* 2005; 26: 199-207.
59. **Lee SK, Josenhans C.** *Helicobacter pylori* and the innate immune system. *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 325-334.
60. **Eidt S, Stolte M.** Prevalence of lymphoid follicles and aggregates in *Helicobacter pylori* gastritis in antral and body mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46: 832-835.
61. **Stolte M.** *Helicobacter pylori* gastritis and gastric MALT-lymphoma. *Lancet* 1992; 339: 745-746.
62. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al.** The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol* 1999; 10: 1419-1432.
63. **Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW.** World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2001; IARC Press, Lyon, France.
64. **Correa P.** Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740.
65. **Correa P.** The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ* 2004; 301-310.
66. **Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P.** Review article: *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 261-270.
67. **Crowe SE.** *Helicobacter* infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 32-38.
68. **Ando T, Goto Y, Maeda O, Watanabe O, Ishiguro K, Goto H.** Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 181-186.
69. **Ito M, Tanaka S, Kamada T, Haruma K, Chayama K.** Causal role of *Helicobacter pylori* infection and eradication therapy in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 10-16.
70. **Matysiak-Budnik T, Megraud F.** *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Eur J Cancer* 2006; 42: 708-716.
71. **Peek RM, Jr., Crabtree JE.** *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006; 208: 233-248.
72. **Tsuji S, Tsujii M, Murata H, Nishida T, Komori M, Yasumaru M, et al.** *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer: Underlying molecular and cellular mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1671-1680.
73. **Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J.** The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 571-574.

74. **Witherell HL, Hansen S, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Parsonnet J.** Risk for gastric lymphoma in persons with CagA+ and CagA- *Helicobacter pylori* infection. *J Infect Dis* 1997; 176: 1641-1644.
75. **Peng H, Ranaldi R, Diss TC, Isaacson PG, Bearzi I, Pan L.** High frequency of CagA+ *Helicobacter pylori* infection in high-grade gastric MALT B-cell lymphomas. *J Pathol* 1998; 185: 409-412.
76. **Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M.** Gastric MALT lymphoma and its relationship to *Helicobacter pylori* infection: management and pathogenesis of the disease. *Microsc Res Tech* 2000; 48: 349-356.
77. **Nardone G, Morgner A.** *Helicobacter pylori* and gastric malignancies. *Helicobacter* 2003; 8 Suppl 1: 44-52.
78. **Isaacson PG.** Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol* 1999; 10: 637-645.
79. **Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al.** A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
80. **Chan JK, Ng CS, Isaacson PG.** Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am J Pathol* 1990; 136: 1153-1164.
81. **Montalbán C, Manzanal A, Castrillo JM, Escribano L, Bellas C.** Low grade gastric B-cell MALT lymphoma progressing into high grade lymphoma. Clonal identity of the two stages of the tumour, unusual bone involvement and leukemic dissemination. *Histopathology* 1995; 27: 89-91.
82. **Peng H, Du M, Diss TC, Isaacson PG, Pan L.** Genetic evidence for a clonal link between low and high-grade components in gastric MALT B-cell lymphoma. *Histopathology* 1997; 30: 425-429.
83. **Starostik P, Patzner J, Greiner A, Schwarz S, Kalla J, Ott G, et al.** Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. *Blood* 2002; 99: 3-9.
84. **Du MQ, Isaacson PG.** Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002; 3: 97-104.
85. **Filippa DA, Lieberman PH, Weingrad DN, Decosse JJ, Bretsky SS.** Primary lymphomas of the gastrointestinal tract. Analysis of prognostic factors with emphasis on histological type. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 363-372.
86. **Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, Eckert F, Hansmann ML, Hedderich J, et al.** Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991; 101: 1159-1170.
87. **Pozzi B, Hotz AM, Feltri M, Cornaggia M, Campiotti L, Bonato M, et al.** Primary gastric lymphomas. Clinicopathological study and evaluation of prognostic factors in 65 cases treated surgically. *Pathologica* 2000; 92: 503-515.
88. **Ferreri AJ, Freschi M, Dell'Oro S, Viale E, Villa E, Ponzoni M.** Prognostic significance of the histopathologic recognition of low- and high-grade components in stage I-II B-cell gastric lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 95-102.
89. **Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E.** MALT Lymphomas. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001; 241-258.
90. **Malek SN, Hatfield AJ, Flinn IW.** MALT Lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4: 269-279.
91. **Kahl BS.** Update: gastric MALT lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 347-352.
92. **Farinha P, Gascoyne RD.** *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1579-1605.
93. **Isaacson PG.** Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 57-68.
94. **Du MQ, Atherton JC.** Molecular subtyping of gastric MALT lymphomas: implications for prognosis and management. *Gut* 2006; 55: 886-893.
95. **Akamatsu T, Mochizuki T, Okiyama Y, Matsumoto A, Miyabayashi H, Ota H.** Comparison of localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with and without *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11: 86-95.
96. **Cahill MT, Moriarty PA, Kennedy SM.** Conjunctival 'MALToma' with systemic recurrence. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 97-99.
97. **Minasian MC, Sharma A, Richman PI, Olver JM.** Conjunctival MALT lymphoma: an usual cause of red eye. *Postgrad Med J* 1999; 75: 423-424.
98. **Heuring AH, Franke FE, Hutz WW.** Conjunctival CD5+ MALT lymphoma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 498-499.
99. **Chan CC, Smith JA, Shen DF, Ursea R, LeHoang P, Grossniklaus HE.** *Helicobacter pylori* (H. pylori) molecular signature in conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Histol Histopathol* 2004; 19: 1219-1226.
100. **Yeung L, Tsao YP, Chen PY, Kuo TT, Lin KK, Lai LJ.** Combination of adult inclusion conjunctivitis and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in a young adult. *Cornea* 2004; 23: 71-75.
101. **Rossi G, Bonacorsi G, Longo L, Artusi T, Rivasi F.** Primary high-grade mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphoma of the cervix presenting as a common endocervical polyp. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 537-540.
102. **Nagashima R, Takeda H, Maeda K, Ohno S, Takahashi T.** Regression of duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1996; 111: 1674-1678.
103. **Fischbach W, Tacke W, Greiner A, Konrad H, Muller H.** Regression of immunoproliferative small intestinal disease after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1997; 349: 31-32.
104. **Ohtsuka T, Kodama K, Nishikata F, Okada K, Nakano R, Iwata Y.** Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the duodenum forming multiple polypoid lesions: report of a case. *Surg Today* 1999; 29: 557-559.
105. **Ochi M, Tominaga K, Okazaki H, Yamamori K, Wada T, Shiba M, et al.** Regression of primary low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of duodenum after long-term treatment with clarithromycin. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 365-369.

106. **Van de Rijn M, Kamel OW, Chang PP, Lee A, Warnke RA, Salhany KE.** Primary low-grade endometrial B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 187-194.
107. **Iyengar P, Deodhare S.** Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 238-241.
108. **Kausch I, Doehn C, Buttner H, Fornara P, Jocham D.** Primary lymphoma of the epididymis. *J Urol* 1998; 160: 1801-1802.
109. **Hosaka S, Nakamura N, Akamatsu T, Fujisawa T, Ogiwara Y, Kiyosawa K, et al.** A case of primary low grade mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the oesophagus. *Gut* 2002; 51: 281-284.
110. **Wotherspoon AC, Pan LX, Diss TC, Isaacson PG.** Cytogenetic study of B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 58: 35-38.
111. **Agulnik M, Tsang R, Baker MA, Kazdan MS, Fernandes B.** Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the lacrimal gland: case report and review of literature. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 67-70.
112. **Alkan S, Karcher DS, Newman MA, Cohen P.** Regression of salivary gland MALT lymphoma after treatment for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1996; 348: 268-269.
113. **Berrebi D, Lescoeur B, Faye A, Faure C, Vilmer E, Peuchmaur M.** MALT lymphoma of labial minor salivary gland in an immunocompetent child with a gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr* 1998; 133: 290-292.
114. **Nishimura M, Miyajima S, Okada N.** Salivary gland MALT lymphoma associated with *Helicobacter pylori* infection in a patient with Sjogren's Syndrome. *J Dermatol* 2000; 27: 450-452.
115. **Queneau PE, Helg C, Brundler MA, Frossard JL, Spahr L, Girardet C, et al.** Diagnosis of a gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by endoscopic ultrasonography-guided biopsies in a patient with a parotid gland localization. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 493-496.
116. **Wickramasinghe A, Howarth A, Drage NA.** Multiple bilateral parotid sialoliths in a patient with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma) of the salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 496-498.
117. **Murakami J, Fukushima N, Ueno H, Saito T, Watanabe T, Tanosaki R, et al.** Primary hepatic low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type: a case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2002; 75: 85-90.
118. **Caletti G, Togliani T, Fusaroli P, Sabattini E, Khodadadian E, Gamberi B, et al.** Consecutive regression of concurrent laryngeal and gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 537-543.
119. **Kania RE, Hartl DM, Badoual C, Le Maignan C, Brasnu DF.** Primary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the larynx. *Head Neck* 2005;
120. **Goteri G, Ascani G, Filosa A, Rubini C, Olay S, Balercia P.** Primary malt lymphoma of the tongue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; 9: 461-463; 459-461.
121. **Copie-Bergman C, Gaulard P, Mauouche-Chretien L, Briere J, Haioun C, Alonso MA, et al.** The MAL gene is expressed in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 1999; 94: 3567-3575.
122. **Margiotta V, Franco V, Rizzo A, Porter S, Scully C, Di Alberti L.** Gastric and gingival localization of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. An immunohistochemical, virological and clinical case report. *J Periodontol* 1999; 70: 914-918.
123. **Gupte S, Nair R, Naresh KN, Borges AM, Soman CS, Gopal R, et al.** MALT lymphoma of nasal mucosa treated with antibiotics. *Leuk Lymphoma* 1999; 36: 195-197.
124. **Sarraf D, Jain A, Dubovy S, Kreiger A, Fong D, Paschal J.** Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with intraocular involvement. *Retina* 2005; 25: 94-98.
125. **Lee JL, Kim MK, Lee KH, Hyun MS, Chung HS, Kim DS, et al.** Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue-type of the orbit and ocular adnexa. *Ann Hematol* 2005; 84: 13-18.
126. **Yazdi AS, Puchta U, Flaig MJ, Sander CA.** *Helicobacter pylori* not detected in cutaneous mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas. *Arch Dermatol Res* 2003; 294: 447-448.
127. **Jhavar S, Agarwal JP, Naresh KN, Shrivastava SK, Borges AM, Dinshaw KA.** Primary extranodal mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the prostate. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 445-449.
128. **Ahmed S, Siddiqui AK, Rai KR.** Low-grade B-cell bronchial associated lymphoid tissue (BAL) lymphoma. *Cancer Invest* 2002; 20: 1059-1068.
129. **Cadranel J, Wislez M, Antoine M.** Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002; 20: 750-762.
130. **Kawashima T, Nishimura H, Akiyama H, Hirai K, Yamagishi S, Okada D, et al.** Primary pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma combined with idiopathic thrombocytopenic purpura and amyloidoma in the lung. *J Nippon Med Sch* 2005; 72: 370-374.
131. **Matsumoto T, Iida M, Shimizu M.** Regression of mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of rectum after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1997; 350: 115-116.
132. **Inoue F, Chiba T.** Regression of MALT lymphoma of the rectum after anti-H. pylori therapy in a patient negative for H. pylori. *Gastroenterology* 1999; 117: 514-515.
133. **Colovic M, Hadzi-Djokic J, Cemerikic V, Colovic R, Jankovic G, Dacic M.** Primary MALT lymphoma of the kidney. *Hematol Cell Ther* 1999; 41: 229-232.
134. **Gopal S, Awasthi S, Elghetany MT.** Bilateral breast MALT lymphoma: a case report and review of the literature. *Ann Hematol* 2000; 79: 86-89.
135. **Gupta D, Shidham V, Zemba-Palko V, Keshgegian A.** Primary bilateral mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the breast with atypical ductal hyperplasia and localized amyloidosis. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1233-1236.
136. **Fukumoto Y, Hosoi H, Kawakita A, Yamamoto S, Akioka S, Hibi S, et al.** [Sjogren's syndrome with MALT (mucosa-

- associated lymphoid tissue) lymphoma in a 13-year-old girl: a case report]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000; 23: 49-56.
137. **Streubel B, Huber D, Wohrer S, Chott A, Raderer M.** Frequency of chromosomal aberrations involving MALT1 in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in patients with Sjogren's syndrome. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 476-480.
 138. **Nagasaka T, Lai R, Harada T, Chen YY, Chen WG, Arber DA, et al.** Coexisting thymic and gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissues in a patient with Sjogren syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 770-773.
 139. **Shumate MJ.** MALTomas of the thyroid. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1765.
 140. **Widder S, Pasieka JL.** Primary thyroid lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 307-313.
 141. **Boissonnat P, El Bekkali Y, Salles G, Dumortier J, Roussoulieres A, Sebbag L, et al.** Regression of gastric lymphoma of mucosa associated with lymphoid tissue (MALT) following cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1044-1045.
 142. **Shehab TM, Hsi ED, Poterucha JJ, Gunaratnam NT, Fontana RJ.** *Helicobacter pylori*-associated gastric MALT lymphoma in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71: 1172-1175.
 143. **Noack F, Lange K, Lehmann V, Caselitz J, Merz H.** Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 384-386.
 144. **Vapnek JM, Turzan CW.** Primary malignant lymphoma of the female urethra: report of a case and review of the literature. *J Urol* 1992; 147: 701-703.
 145. **Selch MT, Mark RJ, Fu YS, Belldegrun A, Parker RG.** Primary lymphoma of female urethra: long-term control by radiation therapy. *Urology* 1993; 42: 343-346.
 146. **Masuda A, Tsujii T, Kojima M, Sakamoto S, Moriguchi H, Honda M, et al.** Primary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma arising from the male urethra. A case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2002; 198: 571-575.
 147. **Kempton CL, Kurtin PJ, Inwards DJ, Wollan P, Bostwick DG.** Malignant lymphoma of the bladder: evidence from 36 cases that low-grade lymphoma of the MALT-type is the most common primary bladder lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1324-1333.
 148. **Wazait HD, Chahal R, Sundurum SK, Rajkumar GN, Wright D, Aslam MM.** MALT-type primary lymphoma of the urinary bladder: clinicopathological study of 2 cases and review of the literature. *Urol Int* 2001; 66: 220-224.
 149. **Van den Bosch J, Kropman RF, Blok P, Wijermans PW.** Disappearance of a mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the urinary bladder after treatment for *Helicobacter pylori*. *Eur J Haematol* 2002; 68: 187-188.
 150. **Krober SM, Aepinus C, Ruck P, Muller-Hermelink HK, Horny HP, Kaiserling E.** Extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT type involving the mucosa of both the urinary bladder and stomach. *J Clin Pathol* 2002; 55: 554-557.
 151. **Bickel A, Eitan A, Tsilman B, Cohen HI.** Low-grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) arising in the gallbladder. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1643-1646.
 152. **Keung YK, Higgs V, Albertson DA, Cappellari JO.** Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the jejunum and *Helicobacter pylori*-chance association? *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1413-1416.
 153. **Levine EG, Arthur DC, Machnicki J, Frizzera G, Hurd D, Peterson B, et al.** Four new recurring translocations in non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 1989; 74: 1796-1800.
 154. **Wotherspoon AC, Soosay GN, Diss TC, Isaacson PG.** Low-grade primary B-cell lymphoma of the lung. An immunohistochemical, molecular, and cytogenetic study of a single case. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 655-660.
 155. **Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, Cerroni L, Stolte M, Ott G, et al.** T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003; 101: 2335-2339.
 156. **Achuthan R, Bell SM, Leek JP, Roberts P, Horgan K, Markham AF, et al.** Novel translocation of the BCL10 gene in a case of mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 29: 347-349.
 157. **Streubel B, Vinatzer U, Lamprecht A, Raderer M, Chott A.** T(3;14)(p14.1;q32) involving IGH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Leukemia* 2005; 19: 652-658.
 158. **Ott G, Katzenberger T, Greiner A, Kalla J, Rosenwald A, Heinrich U, et al.** The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-) type. *Cancer Res* 1997; 57: 3944-3948.
 159. **Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, Cotter FE, Greiner TC, Sanger WG, et al.** t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997; 8: 979-985.
 160. **Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi M, Suzuki T, Matsuura A, Yatabe Y, et al.** *Helicobacter pylori* and the t(11;18)(q21;q21) translocation in gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 301-309.
 161. **Baens M, Maes B, Steyls A, Geboes K, Marynen P, De Wolf-Peeters C.** The product of the t(11;18), an API2-MLT fusion, marks nearly half of gastric MALT type lymphomas without large cell proliferation. *Am J Pathol* 2000; 156: 1433-1439.
 162. **Kalla J, Stilgenbauer S, Schaffner C, Wolf S, Ott G, Greiner A, et al.** Heterogeneity of the API2-MALT1 gene rearrangement in MALT-type lymphoma. *Leukemia* 2000; 14: 1967-1974.
 163. **Liu H, Ye H, Dogan A, Ranaldi R, Hamoudi RA, Bearzi I, et al.** T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood* 2001; 98: 1182-1187.
 164. **Remstein ED, James CD, Kurtin PJ.** Incidence and subtype specificity of API2-MALT1 fusion translocations in extranodal, nodal, and splenic marginal zone lymphomas. *Am J Pathol* 2000; 156: 1183-1188.

165. **Ye H, Liu H, Attygalle A, Wotherspoon AC, Nicholson AG, Charlotte F, et al.** Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of *Helicobacter pylori* in gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003; 102: 1012-1018.
166. **Liu H, Ruskon-Formesttraux A, Lavergne-Slove A, Ye H, Molina T, Bouhnik Y, et al.** Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001; 357: 39-40.
167. **Ye H, Gong L, Liu H, Hamoudi RA, Shirali S, Ho L, et al.** MALT lymphoma with t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT1 is characterized by strong cytoplasmic MALT1 and BCL10 expression. *J Pathol* 2005; 205: 293-301.
168. **Ye H, Dogan A, Karran L, Willis TG, Chen L, Wlodarska I, et al.** BCL10 expression in normal and neoplastic lymphoid tissue. Nuclear localization in MALT lymphoma. *Am J Pathol* 2000; 157: 1147-1154.
169. **Sánchez-Izquierdo D, Buchonnet G, Siebert R, Gascoyne RD, Climent J, Karran L, et al.** MALT1 is deregulated by both chromosomal translocation and amplification in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 101: 4539-4546.
170. **Streubel B, Ye H, Du MQ, Isaacson PG, Chott A, Raderer M.** Translocation t(11;18)(q21;q21) is not predictive of response to chemotherapy with 2CdA in patients with gastric MALT lymphoma. *Oncology* 2004; 66: 476-480.
171. **Remstein ED, Kurtin PJ, Einerson RR, Paternoster SF, Dewald GW.** Primary pulmonary MALT lymphomas show frequent and heterogeneous cytogenetic abnormalities, including aneuploidy and translocations involving API2 and MALT1 and IGH and MALT1. *Leukemia* 2004; 18: 156-160.
172. **Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Mullauer L, Lamprecht A, Huber D, Siebert R, et al.** Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia* 2004; 18: 1722-1726.
173. **Wlodarska I, Veyt E, De Paepe P, Vandenberghe P, Nooijen P, Theate I, et al.** FOXP1, a gene highly expressed in a subset of diffuse large B-cell lymphoma, is recurrently targeted by genomic aberrations. *Leukemia* 2005; 19: 1299-1305.
174. **Du M, Peng H, Singh N, Isaacson PG, Pan L.** The accumulation of *p53* abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 1995; 86: 4587-4593.
175. **Peng H, Diss T, Isaacson PG, Pan L.** *c-myc* gene abnormalities in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas. *J Pathol* 1997; 181: 381-386.
176. **Hiyama T, Haruma K, Kitadai Y, Ito M, Masuda H, Miyamoto M, et al.** *c-myc* gene mutation in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Rep* 2001; 8: 289-292.
177. **Gronbaek K, Straten PT, Ralfkiaer E, Ahrenkiel V, Andersen MK, Hansen NE, et al.** Somatic *Fas* mutations in non-Hodgkin's lymphoma: association with extranodal disease and autoimmunity. *Blood* 1998; 92: 3018-3024.
178. **Bertoni F, Conconi A, Luminari S, Realini C, Roggero E, Baldini L, et al.** Lack of CD95/FAS gene somatic mutations in extranodal, nodal and splenic marginal zone B cell lymphomas. *Leukemia* 2000; 14: 446-448.
179. www.hopkins-gi.org. fecha de acceso: enero 2 de 2006.
180. **Billroth T.** Multiple lymphome. Erfolgreiche behandlung mit arsenik. *Wien Med Wochenschr* 1871; 21: 1066.
181. **Jacobs DS.** Primary gastric malignant lymphoma and pseudolymphoma. *Am J Clin Pathol* 1963; 40: 379-394.
182. **Tokunaga O, Watanabe T, Morimatsu M.** Pseudolymphoma of the stomach. A clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 1987; 59: 1320-1327.
183. **Abbondanzo SL, Sobin LH.** Gastric «pseudolymphoma»: a retrospective morphologic and immunophenotypic study of 97 cases. *Cancer* 1997; 79: 1656-1663.
184. **Wotherspoon AC.** Which lessons can be drawn from study of *Helicobacter pylori* related MALT lymphoma? In: *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure. 2002, R. H. Hunt and G. N. Tytgat. 2002; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands. 231-239.
185. **Isaacson PG, Spencer J, Finn T.** Primary B-cell gastric lymphoma. *Hum Pathol* 1986; 17: 72-82.
186. **Hoeve MA, Gisbertz IA, Schouten HC, Schuurung E, Bot FJ, Hermans J, et al.** Gastric low-grade MALT lymphoma, high-grade MALT lymphoma and diffuse large B cell lymphoma show different frequencies of trisomy. *Leukemia* 1999; 13: 799-807.
187. **Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M.** A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60.
188. **Claviez A, Meyer U, Dominick C, Beck JF, Rister M, Tiemann M.** MALT lymphoma in children: A report from the NHL-BFM study group. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 210-214.
189. **Al-Akwa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA.** Primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 5-11.
190. **Montalbán C, Castrillo JM, Abraira V, Serrano M, Bellas C, Piris MA, et al.** Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol* 1995; 6: 355-362.
191. **Thieblemont C, Berger F, Coiffier B.** Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 415-420.
192. **Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, Ohmann C, Greiner A, Yang Q, et al.** Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 1191-1202.
193. **Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, Oesterreicher C, Valencak J, Penz M, et al.** Importance of extensive staging in patients with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma. *Br J Cancer* 2000; 83: 454-457.
194. **Diss TC, Peng H, Wotherspoon AC, Pan L, Speight PM, Isaacson PG.** Brief report: a single neoplastic clone in sequential biopsy specimens from a patient with primary

- gastric-mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma and Sjogren's syndrome. *N Engl J Med* 1993; 329: 172-175.
195. **Du MQ, Xu CF, Diss TC, Peng HZ, Wotherspoon AC, Isaacson PG, et al.** Intestinal dissemination of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 1996; 88: 4445-4451.
 196. **Du MQ, Peng HZ, Dogan A, Diss TC, Liu H, Pan LX, et al.** Preferential dissemination of B-cell gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma to the splenic marginal zone. *Blood* 1997; 90: 4071-4077.
 197. **Chang DK, Chin YJ, Kim JS, Jung HC, Kim CW, Song IS, et al.** Lymph node involvement rate in low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma—too high to be neglected. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2694-2700.
 198. **Hammel P, Haioun 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: 2524-2529.
 199. **Aguilar C.** Low-grade gastric MALT lymphoma as a second malignancy in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 108: 660-661.
 200. **Duque JJ.** *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica de cadáveres de niños. *IATREIA* 1999; 12: 135-138.
 201. **Campuzano-Maya G, Hoyos-Castaño D, Calvo-Betancur VD, Suárez-Ramírez OA, Lizcano-Cardona D, Rojas-Arbeláez CA.** Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en médicos de Medellín, Colombia. enviado para publicación.
 202. **Maor MH, Maddux B, Osborne BM, Fuller LM, Sullivan JA, Nelson RS, et al.** Stages IE and IIE non-Hodgkin's lymphomas of the stomach. Comparison of treatment modalities. *Cancer* 1984; 54: 2330-2337.
 203. **Ben-Yosef R, Hoppe RT.** Treatment of early-stage gastric lymphoma. *J Surg Oncol* 1994; 57: 78-86.
 204. **Wotherspoon AC, Doglioni C, Isaacson PG.** Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): a multifocal disease. *Histopathology* 1992; 20: 29-34.
 205. **Kodera Y, Yamamura Y, Nakamura S, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, et al.** The role of radical gastrectomy with systematic lymphadenectomy for the diagnosis and treatment of primary gastric lymphoma. *Ann Surg* 1998; 227: 45-50.
 206. **Isaacson PG, Spencer J.** Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11: 445-462.
 207. **Spencer J, Finn T, Isaacson PG.** Gut associated lymphoid tissue: a morphological and immunocytochemical study of the human appendix. *Gut* 1985; 26: 672-679.
 208. **Isaacson PG, Wotherspoon AC, Diss T, Pan LX.** Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 819-828.
 209. **Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al.** Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-1636.
 210. **Musshoff K, Schmidt-Vollmer H.** Proceedings: Prognosis of non-Hodgkin's lymphomas with special emphasis on the staging classification. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol* 1975; 83: 323-341.
 211. **Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M.** Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 593-607.
 212. **Rajkumar SV, Kyle RA, Plevak MF, Murray JA, Therneau TM.** *Helicobacter pylori* infection and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2002; 119: 706-708.
 213. **Root GT, Christensen BH, Merrill MD.** Malignant lymphoma of the stomach. *Am J Surg* 1963; 106: 217-223.
 214. **Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al.** Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995; 345: 1591-1594.
 215. **Roggero E, Zucca E, Pinotti G, Pascarella A, Capella C, Savio A, et al.** Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995; 122: 767-769.
 216. **Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, Zamboni G, Negrini R, Buffoli F, et al.** Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* 1996; 87: 1255-1260.
 217. **Montalbán C, Manzanal A, Boixeda D, Redondo C, Alvarez I, Calleja JL, 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-S39.
 218. **Neubauer A, Thiede C, Morgner A, Alpen B, Ritter M, Neubauer B, et al.** Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1350-1355.
 219. **Pinotti G, Zucca E, Roggero E, Pascarella A, Bertoni F, Savio A, et al.** Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997; 26: 527-537.
 220. **Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, Neubauer A, Thiede C, Schulz H, et al.** Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113: 1087-1090.
 221. **Nobre-Leitao C, Lage P, Cravo M, Cabecadas J, Chaves P, Alberto-Santos A, et al.** Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 732-736.
 222. **Steinbach G, Ford R, Gloor G, Sample D, Hagemester 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.

223. **Begum S, Sano T, Endo H, Kawamata H, Urakami Y.** Mucosal change of the stomach with low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: follow-up study of 48 cases. *J Med Invest* 2000; 47: 36-46.
224. **Papa A, Cammarota G, Tursi A, Gasbarrini A, Gasbarrini G.** *Helicobacter pylori* eradication and remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a long-term follow-up study. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 169-171.
225. **Savio A, Zamboni G, Capelli P, Negrini R, Santandrea G, Scarpa A, et al.** Relapse of low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication: true relapse or persistence? Long-term post-treatment follow-up of a multicenter trial in the north-east of Italy and evaluation of the diagnostic protocol's adequacy. *Recent Results Cancer Res* 2000; 156: 116-124.
226. **Thiede C, Wundisch T, Neubauer B, Alpen B, Morgner A, Ritter M, et al.** Eradication of *Helicobacter pylori* and stability of remissions in low-grade gastric B-cell lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: results of an ongoing multicenter trial. *Recent Results Cancer Res* 2000; 156: 125-133.
227. **Yamashita H, Watanabe H, Ajioka Y, Nishikura K, Maruta K, Fujino MA.** When can complete regression of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue be predicted after *Helicobacter pylori* eradication? *Histopathology* 2000; 37: 131-140.
228. **Montalbán C, Santon A, Boixeda D, Redondo C, Alvarez I, Calleja JL, 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: 609-617.
229. **Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, Takeshita M, Hizawa K, Kawasaki M, et al.** Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 48: 454-460.
230. **Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH, Mégraud F, Palazzo L, de Mascarel A, et al.** Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001; 48: 297-303.
231. **Sorrentino D, Ferraccioli GF, Labombarda A, De Vita S, Avellini C, Beltrami CA, et al.** *Helicobacter pylori*, gastric MALT and B-cell clonality. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 Suppl 14: S51-54.
232. **Hsi ED, Greenson JK, Singleton TP, Siddiqui J, Schnitzer B, Ross CW.** Detection of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement by polymerase chain reaction in chronic active gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *Hum Pathol* 1996; 27: 290-296.
233. **Thiede C, Morgner A, Alpen B, Wundisch T, Herrmann J, Ritter M, et al.** What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology* 1997; 113: S61-64.
234. **Cammarota G, Montalto M, Tursi A, Vecchio FM, Fedeli G, Gasbarrini G.** *Helicobacter pylori* reinfection and rapid relapse of low-grade B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1995; 345: 192.
235. **Horstmann M, Erttmann R, Winkler K.** Relapse of MALT lymphoma associated with *Helicobacter pylori* after antibiotic treatment. *Lancet* 1994; 343: 1098-1099.
236. **De Jong D, Aleman BM, Taal BG, Boot H.** Controversies and consensus in the diagnosis, work-up and treatment of gastric lymphoma: an international survey. *Ann Oncol* 1999; 10: 275-280.
237. **Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, et al.** Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma--results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3874-3883.
238. **Ng WW, Lam CP, Chau WK, Fen-Yau Li A, Huang CC, Chang FY, et al.** Regression of high-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with *Helicobacter pylori* after triple antibiotic therapy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 93-96.
239. **Chen LT, Lin JT, Shyu RY, Jan CM, Chen CL, Chiang IP, et al.** Prospective study of *Helicobacter pylori* eradication therapy in stage I(E) high-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4245-4251.
240. **Chen LT, Lin JT, Tai JJ, Chen GH, Yeh HZ, Yang SS, et al.** Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1345-1353.
241. **Radaskiewicz T, Dragosics B, Bauer P.** Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1628-1638.
242. **Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS.** The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004; 240: 28-37.
243. **Suekane H, Iida M, Kuwano Y, Kohroggi N, Yao T, Iwasahita A, et al.** Diagnosis of primary early gastric lymphoma. Usefulness of endoscopic mucosal resection for histologic evaluation. *Cancer* 1993; 71: 1207-1213.
244. **Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J.** Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1916-1921.
245. **Kocher M, Muller RP, Ross D, Hoederath A, Sack H.** Radiotherapy for treatment of localized gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1997; 42: 37-41.
246. **Schechter NR, Yahalom J.** Low-grade MALT lymphoma of the stomach: a review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1093-1103.
247. **Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F.** The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000; 96: 410-419.
248. **Ohashi S, Segawa K, Okamura S, Mitake M, Urano H, Shimodaira M, et al.** Aggressive non-Hodgkin's lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* and re-

- gression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Gastroenterol* 1998; 33: 724-727.
249. **Raderer M, Pfeffel F, Pohl G, Mannhalter C, Valencak J, Chott A.** Regression of colonic low grade B cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2000; 46: 133-135.
250. **Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, Nakamura S, Matsumoto H, Esaki M, et al.** Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 2005; 104: 532-540.
251. **Bornand-Rousselot A, Saint-Jean O, Leblond V.** Sequential chlorambucil and prednisone as second line therapy in gastric malt lymphoma resistant to *Helicobacter pylori* eradication. A case report in an octogenarian patient. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 253-254.
252. **Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C, Lavergne-Slove A, Brousse N, Flejou JF, et al.** Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 292-297.
253. **Mafune KI, Tanaka Y, Suda Y, Izumo T.** Outcome of patients with non-Hodgkin's lymphoma of the stomach after gastrectomy: clinicopathologic study and reclassification according to the revised European-American lymphoma classification. *Gastric Cancer* 2001; 4: 137-143.
254. **Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, Pruneri G, Ponzoni M, Conconi A, et al.** Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005;
255. **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: 2741-2745.
256. **Fischbach W, Kestel W, Kirchner T, Mossner J, Wilms K.** Malignant lymphomas of the upper gastrointestinal tract. Results of a prospective study in 103 patients. *Cancer* 1992; 70: 1075-1080.
257. **Osler W, McRae T.** Diseases of the stomach. *In: The principles and practice of medicine, 1920*; Appleton, New York, 425.
258. **Twomey JJ, Laughter AH, Villanueva ND, Kao YS, Lidsky MD, Jordan PH, Jr.** Gastric secretory and serologic studies on patients with neoplastic and immunologic disorders. *Arch Intern Med* 1971; 128: 746-749.
259. **Doberauer C, Sanner B, Henning B.** Multiple myeloma involving the stomach with vitamin B12 deficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 205-207.
260. **Chanarin I.** The megaloblastic anemias. 1979; Blackell Scientific Publications, Oxford.
261. **Carmel R.** Megaloblastic anemias: disorders of impaired DNA synthesis. *In: Wintrobe's Clinical Hematology, J. P. Greer, J. Foerster, J. Lukens, G. M. Rodgers, F. Paraskevas and G. Glader. 10 Ed., 2004*; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 1367-1395.
262. **Elsborg L, Mosbech J.** Pernicious anaemia as a risk factor in gastric cancer. *Acta Med Scand* 1979; 206: 315-318.
263. **Borch K.** Epidemiologic, clinicopathologic, and economic aspects of gastroscopic screening of patients with pernicious anemia. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 21-30.
264. **Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekholm A, et al.** Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993; 71: 745-750.
265. **Goyal A, Langer JC, Zutter M, Swanson P, Kraus MD, Bartlett N, et al.** Primary gastric plasmacytoma: a rare cause of hypertrophic gastritis in an adolescent. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 424-430.
266. **Ahmad A, Govil Y, Frank BB.** Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 975-986.
267. **González-Cueto D, Bruno S, Bustos-Fernández LM, Narbaitz M.** Plasmocitoma solitario del estómago asociado con infección por *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1999; 29: 119-123.
268. **Kato K, Sugitani M, Nagata T, Nishinarita S, Kawamura F, Takahashi Y, et al.** A case of gastric plasmacytoma associated with *Helicobacter pylori* infection: improvement of abnormal endoscopic and EUS findings after H. pylori eradication. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 352-355.
269. **Papadaki HA, Skordilis P, Minadakis G, Roussomoustakaki M, Katrinakis G, Psyllaki M, et al.** Complete regression of primary gastric plasmacytoma following *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Hematol* 2003; 82: 589-592.
270. **Feingold ML, Goldstein MJ, Lieberman PH.** Multiple myeloma involving the stomach. Report of a case with gastroscopic observations. *Gastrointest Endosc* 1969; 16: 107-110.
271. **Kyle RA, Pierre RV, Bayrd ED.** Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. *N Engl J Med* 1970; 283: 1121-1125.
272. **Law IP, Blom J.** Second malignancies in patients with multiple myeloma. *Oncology* 1977; 34: 20-24.
273. **Bergsagel DE, Bailey AJ, Langley GR, MacDonald RN, White DF, Miller AB.** The chemotherapy on plasma-cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *N Engl J Med* 1979; 301: 743-748.
274. **Nelson RS.** Tumores malignos del estómago distintos del carcinoma. *In: Gastroenterología. Henry Bockus, J. E. Berk, W. S. Haubrich, M. Kalsner, J. L. A. Roth and F. Vilardell. 3ª edición, 1980*; Salvat Editores, S.A., Barcelona, España. 1058-1078.
275. **Brouet JC, Ferman JP, Laurent G, Grange MJ, Chevalier A, Jacquillat C, et al.** The association of chronic lymphocytic leukaemia and multiple myeloma: a study of eleven patients. *Br J Haematol* 1985; 59: 55-66.
276. **Kaufmann H, Ackermann J, Nosslinger T, Kromer E, Zojer N, Schreiber S, et al.** Absence of clonal chromoso-

- mal relationship between concomitant B-CLL and multiple myeloma—a report on two cases. *Ann Hematol* 2001; 80: 474-478.
277. **Wöhler S, Isaacson PG, Raderer M.** Complete regression of primary gastric plasmacytoma following *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Hematol* 2004; 83: 666.
278. **Wöhler S, Raderer M, Streubel B, Chott A, Drach J.** Concomitant occurrence of MALT lymphoma and multiple myeloma. *Ann Hematol* 2004; 83: 600-603.
279. **Campuzano-Maya G.** Electroforesis de proteínas. *Medicina & Laboratorio* 2006; 7: 679-694.
280. **Malik AA, Ganti AK, Potti A, Levitt R, Hanley JF.** Role of *Helicobacter pylori* infection in the incidence and clinical course of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1371-1374.
281. **Tursi A, Modeo ME.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance predisposing to *Helicobacter pylori*-related gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 147-149.
282. **Sehuback A.** Ein kotlisionstumor des magens. *Z. Krebsforsch* 1931; 83: 126-132.
283. **Nakamura S, Aoyagi K, Iwanaga S, Yao T, Tsuneyoshi M, Fujishima M.** Synchronous and metachronous primary gastric lymphoma and adenocarcinoma: a clinicopathological study of 12 patients. *Cancer* 1997; 79: 1077-1085.
284. **Goteri G, Ranaldi R, Rezai B, Baccarini MG, Bearzi I.** Synchronous mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and adenocarcinoma of the stomach. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 505-509.
285. **Müller S, Seifert E, Stolte M.** Simultaneous MALT-type lymphoma and early adenocarcinoma of the stomach associated with *Helicobacter pylori* gastritis. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 153-157.
286. **Vaiphei K, Chopra R, Singh R, Singh D.** Synchronous adenocarcinoma and MALT lymphoma of stomach. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18: 36-38.
287. **Chan AD, Chu KM, Yuen ST, Leung SY, Lam SK, Wong J.** Synchronous gastric adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in association with *Helicobacter pylori* infection: comparing reported cases between the East and West. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1922-1924.
288. **Cammarota G, Larocca LM, D'Ugo D, Persiani R, Cianci R, Nocente R, et al.** Synchronous gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma in a patient with *H. pylori* infection. Could the two neoplasms share a common pathogenesis? *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 104-106.
289. **Kaffes A, Hughes L, Hollinshead J, Katelaris P.** Synchronous primary adenocarcinoma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and a stromal tumor in a *Helicobacter pylori*-infected stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1033-1036.
290. **Lee SY, Kim JJ, Lee JH, Kim YH, Rhee PL, Paik SW, et al.** Synchronous adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in a single stomach. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 591-594.
291. **García-Gómez N, Beltrán-Ruiz-Henestrosa M, Báez-Perea JM, Añón-Requena MJ, Cabello-Torres P.** Adenocarcinoma y linfoma gástricos sincrónicos en el contexto de una gastropatía hipertrófica. *Rev Esp Patol* 2005; 38: 56-58.
292. **Bayerdörffer E, Ritter MM, Hatz R, Brooks W, Stolte M.** Menetrier's disease and *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1993; 329: 60.
293. **Hendrix TR, Yardley JH.** Menetrier's disease. *Gut* 1995; 36: 945-946.
294. **Kawasaki M, Hizawa K, Aoyagi K, Nakamura S, Fujishima M.** Menetrier's disease associated with *Helicobacter pylori* infection: resolution of enlarged gastric folds and hypoproteinemia after antibacterial treatment. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1909-1912.
295. **Badov D, Lambert JR, Finlay M, Balazs ND.** *Helicobacter pylori* as a pathogenic factor in Menetrier's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1976-1979.
296. **Kaneko T, Akamatsu T, Gotoh A, Shimodaira K, Shimizu T, Kiyosawa K, et al.** Remission of Menetrier's disease after a prolonged period with therapeutic eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 272-273.
297. **Raderer M, Oberhuber G, Templ E, Wagner L, Potzi R, Wrba F, et al.** Successful symptomatic management of a patient with Menetrier's disease with long-term antibiotic treatment. *Digestion* 1999; 60: 358-362.
298. **Hamlin M, Shepherd K, Kennedy M.** Resolution of Menetrier's disease after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *N Z Med J* 2001; 114: 382-383.
299. **Yoshimura M, Hirai M, Tanaka N, Kasahara Y, Hosokawa O.** Remission of severe anemia persisting for over 20 years after eradication of *Helicobacter pylori* in cases of Menetrier's disease and atrophic gastritis: *Helicobacter pylori* as a pathogenic factor in iron-deficiency anemia. *Intern Med* 2003; 42: 971-977.
300. **Kelly SM, Geraghty JM, Neale G.** *H. pylori*, gastric carcinoma, and MALT lymphoma. *Lancet* 1994; 343: 418.
301. **von Herbay A, Schreiter H, Rudi J.** Simultaneous gastric adenocarcinoma and MALT-type lymphoma in *Helicobacter pylori* infection. *Virchows Arch* 1995; 427: 445-450.
302. **Kanamoto K, Aoyagi K, Nakamura S, Hizawa K, Suekane H, Sakamoto K, et al.** Simultaneous coexistence of early adenocarcinoma and low-grade MALT lymphoma of the stomach associated with *Helicobacter pylori* infection: a case report. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 73-75.
303. **Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G.** Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.
304. **Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, et al.** *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 812-814.
305. **Campuzano-Maya G.** Púrpura trombocitopénica idiopática e infección por *Helicobacter pylori*, en proceso.

306. **Noda M, Mori N, Nomura K, Kojima K, Mitsufuji S, Yamane I, et al.** Regression of idiopathic thrombocytopenic purpura after endoscopic mucosal resection of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Gut* 2004; 53: 1698-1700.
307. **Eidt S, Stolte M, Fischer R.** Factors influencing lymph node infiltration in primary gastric malignant lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 1077-1081.
308. **Levy M, Hammel P, Lamarque D, Marty O, Chaumette MT, Haioun C, et al.** Endoscopic ultrasonography for the initial staging and follow-up in patients with low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue treated medically. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 328-333.
309. **Hsi ED, Eisbruch A, Greenson JK, Singleton TP, Ross CW, Schnitzer B.** Classification of primary gastric lymphomas according to histologic features. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 17-27.
310. **Ibrahim EM, Ezzat AA, Raja MA, Rahal MM, Ajarim DS, Mann B, et al.** Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: clinical features, management, and prognosis of 185 patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 1441-1449.
311. **Azab MB, Henry-Amar M, Rougier P, Bognel C, Theodore C, Carde P, et al.** Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. A multivariate analysis, report of 106 cases, and review of the literature. *Cancer* 1989; 64: 1208-1217.
312. **Taji S, Nomura K, Matsumoto Y, Sakabe H, Yoshida N, Mitsufuji S, et al.** Trisomy 3 may predict a poor response of gastric MALT lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 89-93.
313. **Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, 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: 1286-1294.
314. **Zinzani PL, Magagnoli M, Ascani S, Ricci P, Poletti V, Gherlinzoni F, et al.** Nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: clinical and therapeutic features of 24 localized patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 883-886.
315. **Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, et al.** Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000; 95: 802-806.
316. **Thieblemont C, Dumontet C, Bouafia F, Hequet O, Arnaud P, Espinouse D, et al.** Outcome in relation to treatment modalities in 48 patients with localized gastric MALT lymphoma: a retrospective study of patients treated during 1976-2001. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 257-262.
317. **Parsonnet J, Isaacson PG.** Bacterial infection and MALT lymphoma. *N Engl J Med* 2004; 350: 213-215.
318. **Raderer M, Streubel B, Woehrer S, Puspoeck A, Jaeger U, Formanek M, et al.** High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3349-3352.
319. **Gisbert JP, Pajares JM.** ¹³C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 899-906.
320. **International Agency for Research on Cancer.** Infection with *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 177-240.
321. **Rosin D, Rosenthal RJ, Bonner G, Grove MK, Sesto ME.** Gastric MALT lymphoma in a *Helicobacter pylori*-negative patient: a case report and review of the literature. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 652-657.
322. **International Agency for Research on Cancer.** Hepatitis B viruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 59: 54-164.
323. **International Agency for Research on Cancer.** Hepatitis C viruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 59: 165-221.
324. **International Agency for Research on Cancer.** Hepatitis D viruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 59: 223-253.
325. **Hildesheim A, Berrington de Gonzalez A.** Etiology and prevention of cervical adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 292-293.
326. **Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, et al.** Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 303-315.
327. **Johansson EL, Bergquist C, Edebo A, Johansson C, Svennerholm AM.** Comparison of different routes of vaccination for eliciting antibody responses in the human stomach. *Vaccine* 2004; 22: 984-990.
328. **Sutton P, O'Rourke J, Wilson J, Dixon MF, Lee A.** Immunisation against *Helicobacter felis* infection protects against the development of gastric MALT Lymphoma. *Vaccine* 2004; 22: 2541-2546.
329. **Arora S, Czinn SJ.** Vaccination as a method of preventing *Helicobacter pylori*-associated gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1890-1891.
330. **Kubota E, Joh T, Tanida S, Sasaki M, Kataoka H, Watanabe K, et al.** Oral vaccination against *Helicobacter pylori* with recombinant cholera toxin B-subunit. *Helicobacter* 2005; 10: 345-352.
331. **Jeremy AH, Du Y, Dixon MF, Robinson PA, Crabtree JE.** Protection against *Helicobacter pylori* infection in the Mongolian gerbil after prophylactic vaccination. *Microbes Infect* 2006; 8: 340-346.
332. **Aebischer T, Fischer A, Walduck A, Schlötelberg C, Lindig M, Schreiber S, et al.** Vaccination prevents *Helicobacter pylori*-induced alterations of the gastric flora in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 46: 221-229.
333. **Graham DY, Shiotani A.** The time to eradicate gastric cancer is now. *Gut* 2005; 54: 735-738.