

Diagnóstico y tratamiento de los linfomas de la zona marginal en la era de las terapias dirigidas

Antonio Salar-Silvestre

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Departamento de Medicina, Universidad de Murcia. Murcia, España

Introducción

Los linfomas de la zona marginal (LZM) incluyen tres tipos de neoplasias de células B según se presenten con enfermedad primaria en el bazo, en los ganglios linfáticos o en los tejidos linfoides asociados a mucosas (*mucosa-associated lymphoid tissue* [MALT])¹. Los tres tipos de LZM, según la 5.ª edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Clasificación de Consenso Internacional de Neoplasias Linfoides (ICC) son: linfoma de la zona marginal esplénico (LZME), linfoma de la zona marginal ganglionar (también denominado «nodal») (LZMG) y el linfoma de la zona marginal extraganglionar de tipo MALT (LMALT)^{2,3}. Los linfomas MALT cutáneos se clasifican ahora como entidades aparte y se denominan linfoma de la zona marginal primario cutáneo según la OMS 5.ª Ed (nueva entidad) o enfermedad linfoproliferativa de la zona marginal primaria cutánea según la ICC. Los LZM representan el 8% de todos los linfomas no hodgkinianos (LNH) en adultos. El LMALT es el más frecuente (70%), seguido del LZME (20%) y el LZMG (10%).

Diagnóstico

El diagnóstico requiere una biopsia de tejido representativo o una muestra de médula ósea o de sangre periférica, según el tipo de LZM⁴. El material de diagnóstico debe ser revisado por un hematopatólogo experto en el contexto de las características clínicas y de laboratorio y clasificado de acuerdo con la

clasificación OMS 5.ª Ed o ICC, y además se debería indicar qué clasificación se ha utilizado. Actualmente no existen marcadores de diagnóstico ampliamente específicos para LZM. La evaluación inmunohistoquímica del tejido se basa en la exclusión de otras entidades de LNH de células B de bajo grado. La detección de translocaciones es frecuente en algunos subtipos de LMALT, como en los gástricos (t(11;18)(q32;q32) y que predice escasa respuesta al tratamiento erradicador frente a *Helicobacter pylori*), pero son infrecuentes en los LZME. Sin embargo, en estos últimos es frecuente la detección de alteraciones citogenéticas como la delección del cromosoma 7q31 y trisomía 3 completa o parcial, entre otras.

Recientemente, se han descrito múltiples mutaciones en el LZM que proporcionan evidencia acerca de su heterogeneidad genética. En los LMALT, las mutaciones más frecuentes son: *TNFAIP3*, *CREBBP*, *KMT2C*, *TET2*, *SPEN*, *KMT2D*, *LRP1B*, *PRDM1*, *EP300*, *TNFRSF14*, *NOTCH1/NOTCH2* y *B2M*, pero muchos otros genes pueden estar involucrados⁵. En LZME, los genes más frecuentemente mutados son: *KLF2*, *NOTCH2*, *TNFAIP3*, *MLL2*, *MYD88*, *ARID1A*, *NOTCH1* y *TP53*. Las mutaciones en *PTPRD* se encuentran entre las alteraciones más recurrentes en LZMG y están enriquecidas en este tipo de linfoma, si bien hay otras lesiones moleculares altamente prevalentes: *KMT2D*, *NOTCH2* y *KLF2*.

El estudio de extensión de los LZM debe incluir las pruebas estándar para los LNH. Además, en función

Correspondencia:

Antonio Salar-Silvestre
E-mail: antonio.salar2@carm.es

Recibido: 21-08-2024

Aceptado: 28-08-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000047

Disponible en internet:

Sangre. 2024;43(Supl 2):158-161

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

de la localización de origen del linfoma se debe añadir algunos estudios específicos adicionales. La tomografía por emisión de positrones no se recomienda para la práctica diaria en este tipo de linfoma, al menos en este momento. La biopsia medular está recomendada en los LZME, pero actualmente es prescindible en una gran parte de los LMALT (tanto gástricos como no gástricos)⁶.

Actualmente se disponen de índices pronósticos para los LZM. El MALT-IPI para los LMALT que incluye como variables tres parámetros: edad ≥ 70 años, estadio Ann Arbor III o IV y LDH elevada⁷; recientemente revisado y con la adición de una cuarta variable (múltiple afectación mucosa)⁸. Para el LZME el grupo español desarrolló el índice HPLL, que incluye las siguientes variables: hemoglobina < 95 g/l, plaquetas $< 80 \times 10^9/l$, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y linfadenopatía extrahilio-esplénica⁹. Recientemente se ha propuesto un nuevo índice pronóstico para todos los LZM (LZM-IPI) con las siguientes variables: LDH elevada, hemoglobina < 120 g/l, recuento absoluto de linfocitos $< 1 \times 10^9/l$, plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ y subtipo (LZM ganglionar o diseminado)¹⁰.

Tratamiento

Los LZM tienen un comportamiento clínicamente indolente, por lo que es importante evitar el tratamiento excesivo, pero también es conveniente no sucumbir a la tentación de infratratarse a los pacientes que, finalmente, pueden tener recaídas multifocales o incluso pueden transformarse a un linfoma agresivo. El manejo terapéutico varía en función del tipo de LZM.

Los pacientes asintomáticos con LZME, que constituyen la gran mayoría de casos al diagnóstico, no suelen necesitar tratamiento inmediato y pueden ser manejados adecuadamente con la estrategia de «esperar y ver» durante años. El grupo GELTAMO ha mostrado en un estudio observacional prospectivo que esta estrategia es segura¹¹. La única excepción actualmente a este enfoque de manejo serían los pacientes con LZM con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y que sí deberían recibir tratamiento con antivirales de acción directa. Cuando se plantea el tratamiento para un LMALT, hay que considerar la ubicación del linfoma y su posible asociación a un patógeno específico. En los LMALT gástricos, la erradicación de *H. pylori* consigue respuestas del linfoma en alrededor del 80% de los pacientes. El tratamiento antibiótico o antivírico también obtiene la regresión del linfoma en LMALT de

anejos oculares asociados a infección por *Chlamydia psittaci* o LZM asociados al VHC, respectivamente.

La gastrectomía fue un tratamiento utilizado para los LMALT gástricos que actualmente se ha abandonado, al igual que la esplenectomía para los LZME (actualmente no se requiere para el diagnóstico, generalmente).

La radioterapia es una modalidad terapéutica ampliamente utilizada en el tratamiento de los pacientes con LMALT con enfermedad localizada. Aunque ha habido controversia acerca de las dosis y fracciones de radioterapia, hay actualmente consenso en que las dosis de radioterapia de 24 Gy son adecuadas en los linfomas indolentes, incluidos los LMALT¹².

En los LMALT, el tratamiento sistémico está generalmente reservado para los pacientes con enfermedad diseminada o para aquellos con enfermedad localizada que no han respondido o han recaído al tratamiento antibiótico, a la cirugía o la radioterapia, o bien en aquellos con transformación a linfoma agresivo. Cuando se requiere tratamiento sistémico, la inmunoterapia que incluya anticuerpos monoclonales anti-CD20 es la opción más recomendable. La combinación de rituximab con clorambucilo (IELSG19) en LMALT que requiere tratamiento sistémico ha demostrado mayores tasas de remisión completa (RC) y una mejor supervivencia libre de acontecimiento (SLA) y de progresión (SLP) que el clorambucilo o el rituximab solos¹³. La adición de mantenimiento con rituximab subcutáneo durante dos años no mejora significativamente los resultados (IELSG38)¹⁴.

La combinación rituximab-bendamustina (GELTAMO MALT2008-01) es una asociación muy activa en el tratamiento de primera línea del LMALT (gástrico y extragástrico), con una tasa de RC del 97%, SLA y SLP a siete años del 88 y 93%, respectivamente^{15,16} (Tabla 1).

El rituximab se ha convertido en el tratamiento de elección para los pacientes con LZME que requieren tratamiento. La adición de quimioterapia al rituximab es una opción razonable para los pacientes con enfermedad más avanzada o con factores pronósticos adversos, pero hay que recordar que la combinación rituximab-bendamustina tiene mayor toxicidad en el LZME que en el LMALT¹⁷.

Los LZMG con enfermedad localizada se pueden tratar con radioterapia, en los pacientes con enfermedad diseminada y baja carga tumoral se puede plantear la observación o rituximab, y en enfermedad diseminada y alta carga tumoral la inmunoterapia es el tratamiento de elección, siguiendo estrategias similares a las empleadas en los linfomas foliculares.

Tabla 1. Inmunoquimioterapias de primera línea para los linfomas MALT

Autor, año	Fase de estudio	Esquema de tratamiento	Número de pacientes	Edad mediana (intervalo), años	Origen gástrico (%)	Estadio III-IV (%)	RG (RC) EOI (%)	SLP 5 años (%)	SG 5 años (%)
Zucca et al., 2017 ¹³	3	Clorambucilo	131	60 (26-80)	43,5	40,6	85,5 (63,4)	59	89
		Rituximab	138	62,5 (27-81)	44,2	45,6	78,3 (55,8)	57	92
		Clorambucilo/rituximab	132	59,5 (26-79)	40,1	44,7	94,7 (78,8)	72	90
Salar et al., 2017 ¹⁶	2	Bendamustina/rituximab	60	62 (26-84)	33	34	100 (98)	92,8*	100*
Alderuccio et al., 2022 ⁸	Retrospective	Bendamustina/rituximab	237	63 (21-85)	17,3	75,5	93,2 (81)	80,5	89,6
Stathis et al., 2024 ¹⁴	2	Clorambucilo/rituximab [†] + rituximab mantenimiento [†]	112	66 (32-86)	32	56	86 (57)	87	93

*A los 7 años.

[†]Rituximab subcutáneo.MALT: *mucosa-associated lymphoid tissue*; EOI: fin de inducción; RG: respuesta global; RC: respuesta completa; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

En casos con transformación a linfoma agresivo se deben utilizar esquemas que incorporen antraciclinas.

Aunque la evolución de los pacientes con LZM suele ser favorable, hasta un 20% de ellos recaen o progresan dentro de los primeros dos años tras el tratamiento y en estos casos la mediana de supervivencia es de tan solo 3-5 años.

En el momento actual, hay múltiples fármacos en experimentación preclínica y clínica que interfieren en diferentes mecanismos desregulados en los LZM, y no solamente enfocados en la célula tumoral sino también en el microambiente.

La lenalidomida, un agente inmunomodulador, ha mostrado ser eficaz en LZM recaído/refractario en dos ensayos clínicos y se ha convertido en un régimen muy utilizado en la práctica clínica y también como base de comparación o adición de fármacos en los ensayos clínicos. En el estudio AUGMENT, lenalidomida más rituximab (R2) mostró superioridad frente a placebo más rituximab en términos de respuesta global (RG) (78% en lenalidomida-R vs. 53% en placebo-R) y de SLP mediana (39,4 meses vs. 14,1 meses) en LZM en recaída sensible al rituximab. En el estudio MAGNIFY, lenalidomida-R obtuvo una tasa de RG del 51% en pacientes con LZM recaído/refractario, y están pendientes los resultados de la aleatorización del mantenimiento a R2 o rituximab.

Las vías de NF-κB y PI3K están desreguladas en los LZM. Inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib) o inhibidores de diferentes isoformas de PI3K

(idelalisib, copanlisib, duvelisib, umbralisib, parsacalisib, zandelisib) han mostrado actividad clínica, si bien este último grupo con una significativa incidencia de efectos adversos, por lo que actualmente no son utilizados en la práctica clínica habitual.

La vía de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) desempeña una función clave en la ruta de señalización de BCR y se ha demostrado que participa en la formación, supervivencia y proliferación de células B malignas, incluyendo las de los LZM. El ibrutinib, inhibidor covalente de BTK, ha mostrado en un estudio de fase II una RG del 48% (RC 3%) y una SLA de 14,2 meses. Las tasas de respuesta fueron similares en los tres subtipos de LZM, pero la SLP fue inferior en los LZMG (8,3 vs. 13,8 meses para LMALT y 19,4 meses para LZME). La tolerancia al tratamiento fue buena, con toxicidades en la línea de lo ya conocido, y con una tasa de discontinuación por efectos adversos del 17%¹⁸.

El inhibidor covalente de BTK de segunda generación zanubrutinib ha obtenido autorización de la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de LZM recaídos o refractarios a un régimen previo que incluyera un anticuerpo anti-CD20. El estudio de fase II mostró unas tasas de RG y RC del 64 y 40% para LMALT, 76 y 20% para LZMG y 67 y 8% para LZME, respectivamente. La tolerancia de este también fue buena y un 7,5% de pacientes discontinuaron el fármaco por toxicidad¹⁹. Actualmente, el ensayo clínico IELSG48 está evaluando en LZME la combinación zanubrutinib-rituximab vs. rituximab en la primera línea

de tratamiento. Otros dos inhibidores de BTK, uno covalente de segunda generación, acalabrutinib, y otro de acción mediante enlace no covalente, pirtobrutinib, también han demostrado actividad en LZM, si bien están en fases más tempranas de desarrollo en esta indicación.

La terapia con células T con CAR anti-CD19 ha sido recientemente aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del LF y del LZM recaídos/refractarios a dos líneas de tratamiento. En el ensayo clínico ZUMA-5, la terapia con células T CAR (axicabtagene ciloleucel) se administró a 24 pacientes con LZM, y pese a que se trataba de una población de pacientes sometida a múltiples tratamientos previamente, el 83% de los casos respondieron y el 65% alcanzó RC. La SLP mediana fue de 12 meses (algo inferior a la observada en la cohorte de pacientes con LF)²⁰.

Los anticuerpos monoclonales biespecíficos CD20xCD3 están en fases tempranas de desarrollo en los LZM, si bien en un futuro cercano se dispondrá de información de los resultados de ensayos clínicos que están en curso.

Conclusiones

Los LZM son el segundo tipo más frecuente de linfoma indolente. El diagnóstico debe confirmarse mediante una biopsia de una localización ganglionar o extraganglionar en LZMG o LMALT o mediante inmunofenotipo en sangre periférica y biopsia medular en LZME. Se han desarrollado varios modelos pronósticos: MALT-IPI, HPLL y LZM-IPI.

El rituximab solo o en combinación con quimioterapia suele ser el tratamiento de elección cuando se requiere tratamiento sistémico. En los pacientes recaídos hay varias opciones terapéuticas disponibles en nuestro medio, a destacar rituximab-lenalidomida (R2) e inhibidores de BTK (zanabrutinib). Nuevos inhibidores de BTK, la terapia CART anti-CD19 y los nuevos biespecíficos CD20xCD3 se incorporarán al arsenal terapéutico en los próximos años para los pacientes con LZM.

Bibliografía

- Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-zone lymphomas. *N Engl J Med*. 2022;386(6):568-81.

- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-53.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
- Matutes E, Oscier D, Montalbán C, Berger F, Callet-Bauchu E, Dogan A, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia*. 2008;22(3):487-95.
- Rodríguez-Sevilla JJ, Salar A. Recent advances in the genetic of MALT lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2022;14(1):176.
- Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzone M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(1):17-29.
- Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, Kiesewetter B, Raderer M, Gaidano G, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017;130(12):1409-17.
- Alderuccio JP, Reis IM, Habermann TM, Link BK, Thieblemont C, Conconi A, et al. Revised MALT-IPI: A new predictive model that identifies high-risk patients with extranodal marginal zone lymphoma. *Am J Hematol*. 2022;97(12):1529-37.
- Montalbán C, Abaira V, Arcaini L, Domingo-Domenech E, Guisado-Vasco P, Iannitto E, et al. Risk stratification for splenic marginal zone lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. *Br J Haematol*. 2012;159(2):164-71.
- Arcaini L, Bommier C, Alderuccio JP, Merli M, Fabbri N, Nizzoli ME, et al. Marginal zone lymphoma international prognostic index: a unifying prognostic index for marginal zone lymphomas requiring systemic treatment. *EClinicalMedicine*. 2024;72:102592.
- Muntañola A, Villalobos MT, González-Villambrosia S, Rodríguez-Salazar MJ, Jiménez-Ubieto A, Bastidas-Mora G, et al. Low-risk HPLLs/ABC score patients with splenic marginal zone lymphoma can be safely managed without treatment: Results from a prospective Spanish study. *Br J Haematol*. 2023;202(4):776-84.
- Hoskin P, Popova B, Schofield O, Brammer C, Robinson M, Brunt AM, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):332-40.
- Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1905-12.
- Stathis A, Pirova MC, Orsucci L, Feugier P, Tani M, Ghesquière H, et al. IELSG38: Phase 2 trial of frontline chlorambucil plus subcutaneous rituximab induction and maintenance in MALT lymphoma. *Haematologica*. 2024;109(8):2564-73.
- Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, Nicolás C, Bargay J, Muntanola A, et al. First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2014;1(3):e104-e111.
- Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, Nicolás C, Bargay J, Muntanola A, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*. 2017;130(15):1772-4.
- Iannitto E, Bellei M, Amorim S, Ferreri AJM, Marcheselli L, Cesaretti M, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study. *Br J Haematol*. 2018;183(5):755-65.
- Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood*. 2017;129(16):2224-32.
- Opat S, Tedeschi A, Linton K, McKay P, Hu B, Chan H, et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(23):6323-32.
- Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, Epperla N, Ulrickson M, Bachy E, et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood*. 2024;143(6):496-506.