



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGÍA

**TRATAMIENTO DE LINFOMAS NO HODGKIN DE TIPO MALT
GÁSTRICOS CON NECESIDAD DE RADIOTERAPIA: DIEZ AÑOS
DE EXPERIENCIA.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA:

DR. RESENDIZ CHAVELAS MARCO ANTONIO

DIRECTORA DE TESIS:

**DRA. TOLEDANO CUEVAS DIANA VANESA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOTERAPIA**



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis padres, por su apoyo incondicional.

A mis hermanas, por su fortaleza.

A mis maestros, que de todos ustedes me llevo valiosas lecciones.

Ah, but a man's reach should exceed his grasp, Or what's a heaven for?

- Robert Browning

DEDICATORIA	2
Introducción	4
Factores de Riesgo	5
Patogénesis	5
Diagnóstico	6
Presentación Clínica	7
Clasificación	7
Tratamiento	9
Justificación del estudio / Planteamiento del problema	9
Contribución del proyecto al avance científico	10
Diseño del estudio	10
Resultados	18
Discusión	32
Conclusiones	34
Referencias	36

Introducción

El Linfoma No Hodgkin de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) por sus siglas en inglés, se origina de células tipo B marginales en regiones extraganglionares. Los linfomas tipo MALT forman parte de los linfomas de tipo No Hodgkin y se caracteriza por la inclusión de células tipo B con morfología heterogénea, presencia de centrocitos y ocasionalmente se observan linfocitos pequeños acompañados de células plasmáticas. La infiltración de los tejidos se lleva a cabo a través de la zona marginal de los folículos dentro de los centros germinales. En sitios con histología epitelial se producen infiltrados que dan lugar a lesiones linfoepiteliales que pueden obstruir a las glándulas de la mucosa. El sitio más frecuentemente afectado es el estómago en un 50 - 60% de todos los casos y el *Helicobacter pylori* (o *H. pylori*) se asocia como principal factor etiológico hasta en un 90%^{1, 2, 3, 4}.

Esta enfermedad es poco frecuente, con una presentación cercana al 8% de todos los linfomas No Hodgkin de células B^{1, 5, 6}. En particular, los linfomas MALT gástricos comprenden el 5% de todas las neoplasias gástricas y cerca del 50% de todos los linfomas de tipo gástrico⁷.

De acuerdo a la serie del Registro Hospitalario de Cáncer del 2007, los linfomas MALT gástricos en México ocupan una fracción tan pequeña que se agrupó dentro de los Linfomas No Hodgkin de Otro tipo y No especificados con un orden de frecuencia conjunto del 2.4% dentro de todos los tipos de cánceres⁸.

La mediana de edad para la presentación de esta neoplasia es a partir de la sexta a la séptima década de la vida siendo más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 2-3 veces mayor en el hombre⁹.

Por otro lado tiene una presentación endémica al norte de Italia debida a la alta prevalencia de gastritis asociada a *H. pylori* lo cual muestra una tendencia similar a la presentada en México¹.

De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud los linfomas de tipo MALT gástrico se denominan como dependientes de células B maduras^{10, 11}. Se han subclasificado como tres entidades distintas: linfomas MALT, linfomas esplénicos de la zona marginal y linfomas ganglionares de la zona marginal. Su origen histológico depende del sitio de origen teniendo como predilección aquellas zonas con una alta estimulación antigénica. Las presentaciones más frecuentes en sitios extraganglionares son en el tracto gastrointestinal y seguido en orden de frecuencia de conjuntiva, órbita, glándulas salivales y pulmón¹².

Una de las distinciones más importantes para el desarrollo de los linfomas MALT es su aparición en órganos ausentes de tejido linfoide donde el depósito de células B es producto de infecciones crónicas o estímulos autoinmunes. El resultado final es la inflamación local y subsecuentemente la creación de radicales libres que a su vez producen rupturas de doble cadena del DNA o translocaciones en el medio⁵.

Factores de Riesgo

Factores ambientales tales como el incremento en la incidencia de *H. pylori* y carcinogénesis tienen un efecto directo en el riesgo de presentación de Linfomas de tipo MALT gástricos. Sin embargo de manera indirecta, existen otros factores como la obesidad y el síndrome metabólico que predisponen a la coinfección de *H. pylori*. Por otro lado la resistencia a la insulina e hiperglucemia predisponen a carcinogénesis de localización gástrica mediada por la misma bacteria. También una dieta alta en sales promueven una sobre estimulación en la expresión del gen CagA en lo pacientes con *H. pylori*⁹.

Cabe mencionar que la patogénesis del Linfoma gástrico primario puede asociarse también a la coinfección por hepatitis B, Virus de inmunodeficiencia humana, virus Epstein Barr y HLTV-1⁹.

Patogénesis

Esta neoplasia es clasificada como un linfoma de bajo riesgo con infiltración densa al tejido linfoide. Este linfoma invade y destruye a las glándulas gástricas provocando lesiones linfoepiteliales las cuales son patognomónicas de esta entidad.

Los linfomas tipo MALT no poseen características antigénicas específicas por su naturaleza de presentación, las cuales pueden proceder de la zona marginal de células B en el bazo, en las placas de Peyer y ganglios regionales. Su perfil antigénico más característico es CD20+, CD5+, CD10- y ciclina D1-^{13,14}.

Uno de los factores etiológicos más importantes para el desarrollo de los Linfomas tipo MALT gástricos es la infección comprobada por *H. pylori*. Este agente etiológico se encuentra presente en el 90% de los casos¹. En la serie de Wotherspoon et al¹, la erradicación de *H. pylori* resultó en un 75% de regresión de la enfermedad respecto al Linfoma tipo MALT gástrico.

En los últimos años también se ha asociado esta infección como patógeno con Linfomas Difusos de Células Grandes B de tipo Gástrico. La presentación de los linfomas MALT gástricos son mediante una neoplasia de bajo grado, sin embargo se pueden transformar hacia un Linfoma de alto grado, Difuso de Células Grandes B¹⁵.

Se han asociado algunas líneas de *H. pylori* ante la estimulación de Células B además de la producción de IL-2 por las Células T. Por otro lado el Linfoma de tipo MALT expresa altos niveles de ligando APRIL, el cual se ha descubierto que es crucial para la proliferación de Células B^{16, 17}. Este ligando es parte de la familia de los factores de necrosis tumoral o 'TNF' por sus siglas en inglés. El principal rol de este ligando inductor de proliferación es mediante su sobre expresión al estimular al sistema inmune y su exceso ante algunos tejidos tumorales. Directamente aumenta el reclutamiento de células B. Una de las ventajas al aislar al ligando APRIL es para caracterizar a un tejido de estirpe Linfoma tipo MALT, a por otro lado, detectar algún tejido con predisposición para el desarrollo de esta enfermedad.

Otro factor importante por parte de *H. pylori* es la capacidad de translocación directamente la proteína CagA dentro de las Células B, resultando en una activación extracelular reguladas por cininas y la expresión de Bcl-2 de manera expandida lo que en conjunto provocan la inhibición de apoptosis^{18,19}.

La transformación maligna de las células B tras la infección de *H. pylori* se realiza mediante las translocaciones cromosómicas; t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32) y t(14;18)(q32;q21). Estas provocan la activación de factor de activación nuclear kappa B (NK-‘KAPPA’B). La translocación t (11; 18) (q21; q21) es la más prevalente en pacientes con Linfoma de tipo MALT gástrico con infección por *H. pylori* CagA positivo²⁰.

Se ha descrito la predisposición genética al desarrollo de Linfomas de tipo MALT con coinfección de *H. pylori* mediante la detección de sobreexpresión de diversos haplotipos en pacientes con esta enfermedad. Así se han establecido que haplotipos como HLA-DQA1*0103, HLA-DQB1*0601 y R702 en el gen NOD2/CARD15 son las alteraciones más frecuentes. Por último, pacientes con Linfomas de bajo grado expresan frecuentemente el alelo TNF-857T²⁰. En estos pacientes el tratamiento con OCA es exitoso por su buena respuesta ante la erradicación de *H. pylori*⁴⁴.

Diagnóstico

Para su abordaje diagnóstico es necesario el interrogatorio clínico y el examen físico con particular atención en la región gástrica y extragástrica; en específico la evaluación de ambos ojos y piel. En cuanto a los estudios paraclínicos sanguíneos se recomienda solicitar una biometría hemática completa con diferencial, lactato deshidrogenasa y un perfil metabólico e infectológico adecuado para cada caso dentro de los cuales puede incluir pruebas de función hepática, panel viral para hepatitis B y/o C²¹.

Los estudios más útiles para el diagnóstico directo involucran la realización de una panendoscopia con toma de biopsia de las lesiones para la comprobación de la infección por *H. pylori*. En caso de que no se aísle a la bacteria se puede optar por pruebas indirectas como prueba de aliento con urea o antígenos en las evacuaciones. Ante el diagnóstico positivo de *H. pylori* se investigará por inmunofluorescencia el marcador t (11; 18) presente en el 50% de todos los linfomas tipo MALT gástrico. Por otra parte se debe efectuar el inmunofenotipo mediante inmunohistoquímica y citometría de flujo²¹.

Como estudios de extensión se pueden hacer uso de Tomografías Axiales computarizadas o ‘TAC’ contrastadas de cuerpo completo. En caso de tener planeado el tratamiento con radioterapia desde un principio, se recomienda hacer uso de las Tomografías por Emisión de Positrones o ‘PET-CT’ por sus siglas en inglés, ya que son una herramienta de gran ayuda para la simulación y planeación de dicho tratamiento²¹.

Presentación Clínica

La sintomatología presentada por los Linfomas MALT gástricos es muy específica y principalmente asociada al sitio involucrado. Los más frecuentes son dispepsia, epigastralgia, emesis, sangrado de tubo digestivo. De manera infrecuente los síntomas B (fiebre, diaforesis nocturna y pérdida del 10% de peso corporal) suelen aparecer.

Típicamente el diagnóstico se realiza ante un paciente con dispepsia que ante una endoscopia de control se observan úlceras gigantes o una masa vegetante, erosiones, nódulos o engrosamiento de los pliegues gástricos²².

Clasificación

Los linfomas de tipo MALT gástrico se han catalogado de manera exitosa de acuerdo a la modificación de Lugano del sistema de estadificación Ann-Arbor para Linfomas gástricos descrita en las guías de la NCCN adaptadas del artículo original por Rohatiner²³.

Estadificación de Lugano para Linfomas Gastrointestinales	Modificación de Ann Arbor - Lugano	Estadificación por TNM (AJCC)	Extensión tumoral
Estadio I	Confinado al tracto gastrointestinal		
	I ₁ = mucosa, submucosa	I _E	T1 N0 M0
	I ₂ = muscularis propia, serosa	I _E	T2 N0 M0
		I _E	T3 N0 M0
Estadio II	Extensión hacia el abdomen		
	II ₁ = Involucro ganglionar local	II _E	T1-3 N1 M0
	II ₂ = Involucro ganglionar a distancia	II _E	T1-3 N2 M0
Estadio IIE	Penetración a la serosa o a tejidos u órganos adyacentes	II _E	T4 N0 M0
Estadio IV	Involucro ganglionar diseminado o involucro ganglionar supradiafragmático	IV	T1-4 N3 M0 T1-4 N0-3 M1
			Ganglios perigástricos Ganglios a distancia Invasión a estructuras adyacentes Ganglios en ambos lados del diafragma o metástasis a distancia

Por otro lado también se valoró el Índice Internacional Pronóstico o 'IPI' por sus siglas en inglés las cuales otorgan un alto valor pronóstico^{21, 24}.

Edad	
>40 a ≤ 60	1
>60 a <75	2
≥ 75	3
Lactato Deshidrogenasa (LDH normalizado)	
>1 a ≤ 3	1
> 3	2
Otros	
Estadio Ann Arbor III-IV	1
Enfermedad extraganglionar (Médula, Sistema Nervioso Central, hígado, o pulmón)	1
ECOG ≥ 2	1

Grupo de Riesgo (IPI)

Estratificación	Valor
Riesgo Bajo	0-1
Riesgo Bajo-Intermedio	2-3
Riesgo Alto-Intermedio	4-5
Alto	≥ 6

Dichas clasificaciones permitieron entender mejor las características basales de los pacientes además de plantear una idea más aproximada de las presentaciones más frecuentes de esta enfermedad en México y sus probables desenlaces posteriores al tratamiento con radioterapia.

Tratamiento

El tratamiento inicial de los Linfomas de tipo MALT gástricos se determina según el estadio clínico del paciente de acuerdo a la clasificación de Lugano²⁵. Para los estadios tempranos I o II, positivos para la infección de *H. pylori* y t (11; 18) positivo o desconocido está indicado el tratamiento combinado para erradicación de *H. pylori* y posteriormente valorar su respuesta mediante endoscopia con toma de biopsia trimestral. Si En caso de persistencia de lesiones compatibles con Linfoma se opta por antibioticoterapia combinada de segunda línea con revaloración trimestral o por radioterapia mediante sitio involucrado o 'ISRT' por sus siglas en inglés.

En el caso en el que exista el diagnóstico de linfoma de tipo MALT gástrico con *H. pylori* negativo el tratamiento de primera línea es el uso de radioterapia mediante ISRT o en caso de contraindicación de radioterapia la siguiente opción de tratamiento es con el uso de Rituximab.

Para los estadios más avanzados, IIE, I12 o IV asintomáticos se prefiere mantenerlos en vigilancia. Sin embargo ante sangrado de tubo digestivo, lesión de órgano blanco, enfermedad voluminosa, rápida progresión de la enfermedad, preferencia de los pacientes por recibir tratamiento o afiliación a un ensayo clínico, la primera opción de tratamiento es con ISRT paliativa.

Cabe mencionar que a pesar del estadio clínico, existen algunas características que propician a un peor control de la enfermedad solo con antibióticos. En aquellas presentaciones en las que existe involucro de la submucosa o a regiones ganglionares la respuesta a la antibioticoterapia es menos probable que ocurra. Una excelente opción de tratamiento subsecuente en estos casos es la radioterapia.

Justificación del estudio / Planteamiento del problema

A lo largo de los años 2000 a 2004 en México se reportó un 2.4% del total de todas las neoplasias. Dentro de esta categoría epidemiológica ocuparon el décimo lugar dentro de las 15 principales neoplasias malignas. La presentación en cuanto al sexo no presento alguna diferencia significativa, resultando de 1.3% para hombres y de 1.1% para mujeres. Cabe aclarar que estos porcentajes incluyen a los Linfomas No Hodgkin de otro tipo y no especificados sin poder establecer su prevalencia anual⁸.

Si bien la frecuencia de presentación de los Linfomas de tipo MALT gástricos es baja, queda claro que faltan esfuerzos para la mejor caracterización de los desenlaces oncológicos tras su tratamiento de esta enfermedad incluyendo la radioterapia como opción terapéutica en México.

Se realizó una búsqueda de información en plataformas y bases de datos en internet como Pubmed y Pubmed Central sin encontrar evidencia suficiente acerca de los Linfomas de tipo MALT gástricos respecto a sus modalidades de tratamiento, resultados ante el empleo de radioterapia en México.

Contribución del proyecto al avance científico

Al ser el Instituto Nacional de Cancerología de México un hospital de tercer nivel y el más importante de referencia para pacientes con cáncer en México y Latinoamérica, se presenta la oportunidad de contribuir a la descripción epidemiológica y de los resultados al tratamiento para los linfomas de tipo MALT gástrico con necesidad de radioterapia. Ya que esta entidad posee un alto potencial curativo, cobra relevancia el determinar la proporción de pacientes que fallaron al tratamiento estándar con antibióticos y que fueron tratados con radioterapia.

Se caracterizó además el tipo de respuesta posterior al tratamiento con radioterapia mediante estudios de extensión y se describieron los siguientes desenlaces oncológicos: supervivencia libre de recurrencia (SLR), tasas de recurrencias locales (RL) y a distancia (RD).

Es de particular interés para el Radio Oncólogo tomar en cuenta la toxicidad inherente a la radioterapia ya que dichos secundarismos afectan directamente al paciente durante y después de su tratamiento. La correcta colocación y posicionamiento del paciente durante la adquisición de imágenes para la simulación, determinación de la extensión de los volúmenes, la disposición de los campos de tratamiento para mejorar la cobertura de dosis al Volumen Planeado de Tratamiento o 'PTV' por sus siglas en inglés y la reducción intencionada de la dosis dispersa a los órganos de riesgo forman parte de los retos diarios a los que se enfrentan los profesionales de la salud en Radio Oncología.

A continuación se resume nuestra experiencia en el tratamiento con radioterapia de pacientes con diagnóstico de Linfoma de tipo MALT gástrico durante un periodo de 10 años.

Diseño del estudio

Dada las características de la población en estudio, así como la baja frecuencia de esta enfermedad se presta como una excelente oportunidad para caracterizar el impacto de la Radioterapia en el tratamiento de los Linfomas tipo MALT gástricos. Por tanto se decidió realizar un estudio descriptivo de tipo observacional con una temporalidad de 10 años en el que se evaluaron los desenlaces oncológicos previamente descritos (*p. ej.* mediana de supervivencia, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, entre otros) de manera transversal durante el año 2018

Cabe mencionar que por las actualizaciones del sistema INCANET existen datos insuficientes con respecto a la evolución del paciente a lo largo del tratamiento y vigilancia. Sin embargo por la temporalidad y variables que considera el estudio para valorar la toxicidad en

estos pacientes consideramos que el valor de esta información es importante, incluso para ser consideradas en un futuro.

Método

La búsqueda de información se realizó mediante una revisión retrospectiva de la base de datos en el expediente clínico electrónico INCANET del cual se recopilaron las características generales de los pacientes, esquemas de quimioterapia empleados y evolución clínica. La confirmación histológica se obtuvo mediante los reportes finales de referencia al Instituto así como la revisión de laminillas realizadas en esta misma institución.

Se consideró un periodo de 10 años desde enero del 2008 hasta diciembre del 2018. Así, se obtuvieron 7 pacientes con diagnóstico de Linfoma de tipo MALT gástricos comprobado por revisión de laminillas y endoscopías subsecuentes y con necesidad de tratamiento con radioterapia.

Para la estadificación se utilizó la clasificación modificada de Ann-Arbor-Lugano. Además se consideró por su valor pronóstico al Índice Pronóstico Internacional o 'IPI' por sus siglas en inglés para linfomas. Por cada paciente se cotejó la información en el expediente clínico con las evidencias por imagen y por laboratorio respectivamente. Así se pudo describir el tipo de tratamiento otorgado por estadio clínico entre las cuales se encuentra tratamiento con Quimioterapia, Antibioticoterapia, tratamiento combinado y tratamiento con Radioterapia.

Tratamiento con Radioterapia

La descripción del tratamiento de radioterapia se definió según el número de sitios anatómicos tratados, dosis por fracción, tiempo de prostración y necesidad de retratamiento al sitio del primario en caso de necesidad por recurrencia local o paliativa.

Se obtuvieron las fechas de inicio de radioterapia y evolución durante su tratamiento a partir de la hoja de tratamiento directamente en el expediente físico.

Adquisición de imágenes y simulación

Todos los pacientes se simularon en posición supina con brazos hacia la cabeza y cuello en posición neutra. Para la adquisición de imágenes se solicitaron TAC con cortes de 5 mm cada una.

Para el contorneo de los volúmenes y OAR's se consideró la nomenclatura establecida por la Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación, o 'ICRU' por sus siglas en inglés, en su publicación número 50. En este documento se define al Volumen Tumoral Macroscópico o 'GTV' por sus siglas en inglés, a toda aquella enfermedad que pueda ser evidente en los estudios de imagen o de manera clínica; el Volumen Tumoral Clínico o 'CTV' por sus siglas en inglés, al volumen que comprende el GTV incluyendo a toda aquella enfermedad microscópicamente en o áreas en riesgo de diseminación; y al Volumen de Tratamiento Planeado o 'PTV' por sus siglas en inglés, que comprende al CTV mas un margen de 5 mm para considerar el error de colocación y movimiento propio del estómago y de respiración basal de paciente durante el tratamiento.

Planeación, Índice de Conformidad y de Homogeneidad

Los equipos de tratamiento utilizados fueron aceleradores lineales para rayos X con energía de 6 MV, otorgando un fraccionamiento convencional con dosis diarias entre 1.8 a 2 Gy por fracción, diariamente y por 5 días a la semana siendo de lunes a viernes.

Del sistema de planeación ECLIPSE (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) se logró determinar la modalidad de tratamiento de radioterapia empleada, dosis finales de tratamiento, dosis de restricción, y cobertura de dosis. Por ausencia de información digitalizada, no fue posible completar la información pertinente para cada uno de los pacientes.

Se analizaron los histogramas dosis-volumen o 'DVH' por sus siglas en inglés, para cada uno de los pacientes en los cuales se comparó la cobertura del PTV con la dosis máxima, dosis media y que total del volumen recibiera el 95% de la dosis prescrita.

Por otro lado se evaluaron los índices de conformidad o 'CI' por sus siglas en inglés, definido como el valor absoluto de la relación entre la fracción del volumen cubierto con la línea de isodosis del 95% y el volumen total. Su fórmula es:

$$CI_{\text{RTOG}} = V_{\text{RI}} / TV$$

De donde V_{RI} es el volumen de referencia para la isodosis y TV el volumen tratado. Así, un valor igual a la unidad corresponde a una cobertura ideal de la dosis con respecto al volumen tratado. Si el valor es mayor a la unidad se interpreta que la dosis prescrita excede al volumen establecido. Por otro lado un valor menor que la unidad resulta ante la irradiación parcial del volumen.

Otro parámetro para la valoración de la calidad de un plan es el índice de homogeneidad de dosis o 'DHI' por sus siglas en inglés. Este se define como la relación entre la dosis que cubre el 95% del PTV y la dosis que recibe el 5% del PTV. Su empleo es principalmente como ayuda para la evaluación del plan para determinar la diferencia entre la dosis máxima y la dosis de referencia de la isodosis para un volumen determinado. Su fórmula es la siguiente:

$$DHI = \frac{D \geq 95\% \text{ (dentro del PTV)}}{D \geq 5\% \text{ (dentro del PTV)}}$$

El valor ideal es la unidad, interpretándose como una adecuada homogeneidad de dosis entregada en todo el volumen. Entre mayor sea el valor que la unidad, la homogeneidad del plan será menor²⁶.

Restricciones

Ya que todos los pacientes fueron tratados con un esquema convencional con dosis entre 1.8 y 2 Gy por fracción, se decidió utilizar los parámetros de restricción tomados del Análisis Cuantitativo de Efectos en Tejidos Normales en la Clínica o 'QUANTEC' por sus siglas en inglés^{27, 28, 29}.

Respuesta al tratamiento

Para la evaluación de las respuestas al tratamiento mediante estudios de extensión se compararon los resultados del Sistema de Comunicación y Archivo de Imágenes o 'PACS', por sus siglas en inglés junto con los reportes oficiales encontrados en el expediente clínico electrónico INCANET.

Se utilizaron las escalas de Lugano tanto para TC como para PET-CT las cuales se encuentran propuestas en las guías de la NCCN. En la siguiente tabla se explican las características para determinar una Respuesta Completa (RC), Respuesta Parcial (RP), Enfermedad Estable (EE) o Progresión de la Enfermedad (PE).

Tipo de Respuesta	Sitio	Respuesta Metabólica por PET-CT	Respuesta Radiológica por TC
Respuesta Completa	Ganglios y sitios extralinfáticos	Puntaje 1, 2, 3 con o sin tumor residual en la escala Deauville	Todos los siguientes: Ganglios blanco o tejido ganglionar con disminución del tamaño Menor o igual a 1.5 cm en su eje transversal mayor. Sin sitios de enfermedad extralinfática.
	Lesión no medible	No Aplica	Ausente
	Aumento del volumen del órgano	No Aplica	Regresión a la normalidad
	Nuevas lesiones	Ninguna	Ninguna
	Médula Ósea	Sin evidencia de avidez por FDG	Morfología normal; sin determinación o citometría de flujo negativa
Respuesta Parcial	Ganglios y sitios extralinfáticos	Puntaje 4, 5 con captación reducida comparada con la basal. Sin nuevas lesiones Muestra de respuesta de la enfermedad Al final del tratamiento	Todas las siguientes: Mayor o igual del 50% en disminución de la suma del producto de todos los diámetros perpendiculares hasta en 6 ganglios o sitios extra ganglionares

Enfermedad Estable		puede permanecer enfermedad residual	<p>Cuando lesión no medible por TC se le asigna un tamaño de 5 x 5 mm</p> <p>Cuando ya no es visible - 0x0 mm</p> <p>Cuando un ganglio es > a 5 x 5 mm pero menor que lo normal, se deberá usar el tamaño medido.</p>
	Lesión no medible	No Aplica	Ausente / normal, con regresión pero no incrementado
	Aumento del volumen del órgano	No Aplica	Bazo disminuido en > del 50% de la longitud normal
	Nuevas lesiones	Ninguna	Ninguna
	Médula Ósea	Captación residual mayor a la normal pero menor a la basal o captación difusa compatible con lesiones reactivas secundarias a la quimioterapia	No Aplica
	Ganglios linfáticos blanco y sitios extralinfáticos	Puntaje 4, 5 sin cambios significativos en la captación de FDG del basal durante o al final del tratamiento. Sin nuevas lesiones	< Del 50% en disminución de la suma de todos los diámetros perpendiculares hasta 6 ganglios medibles o sitios extraganglionares. No cumple con Progresión de la enfermedad.
	Lesión no medible	No Aplica	Sin incremento compatible con progresión
	Aumento del volumen del órgano	No Aplica	Sin incremento compatible con progresión
	Nuevas lesiones	Ninguna	Ninguna
	Médula Ósea	Sin cambios en la basal	No Aplica
Progresión de la Enfermedad	Ganglios individuales blanco o lesiones extra ganglionares	Puntaje 4, 5 con incremento en la intensidad en la captación a comparación de la basal y/o nueva avidéz por FDG en un foco compatible con linfoma durante o al término del tratamiento.	<p>Al menos una de las siguientes:</p> <p>Progresión en el aumento del diámetro mayor en su eje transversal, > de 1.5 cm.</p> <p>Aumento mayor o igual al 50% del nadir del eje transversal.</p> <p>Incremento de 0.5 cm en lesiones menores o iguales a 2 cm</p> <p>Incremento de 1 cm para</p>

			lesiones mayores de 2 cm. Aumento mayor del 50% de la longitud basal del bazo. Si previamente esplenomegalia ausente, se considera como positivo al aumento de al menos 2 cm del basal Esplenomegalia nueva o recurrente.
Lesión medible	no	Ninguna	Nueva o progresión clara
Nuevas lesiones		Nuevo foco de avidéz para FDG compatible con linfoma. En caso de sospechar de otra etiología, se recomienda el uso de biopsia	Nuevo crecimiento de las lesiones previamente resueltas Nuevo ganglio mayor a 1.5cm en cualquier eje Nueva lesión extraganglionar > a 1 cm en cualquier eje. En caso de ser menor, se debe atribuir a etiología por linfoma. Enfermedad valorable de cualquier tamaño compatible con linfoma
Médula Ósea		Foco nuevo o recurrente de avidéz para FDG	Involucro nuevo o recurrente

En caso de contar con PET-CT de intervalo, la respuesta de la enfermedad se clasificó según la escala de puntuación de Deauville considerando la avidéz del radiofármaco Fluoro-desoxiglucosa (FDG) y clasificándose en la escala de 5 puntos (5-PS)^{30,31}.

Escala de 5 puntos por PET (5-PS)	
1	Sin captación mayor al fondo
2	Captación menor o igual al mediastino
3	Captación mayor al mediastino pero menor o igual al hígado
4	Captación moderada mayor al hígado
5	Captación marcadamente mayor al hígado y/o nuevas lesiones
X	Nuevas áreas de captación no relacionadas al linfoma.

Toxicidad

Respecto a la toxicidad presentada por los pacientes se caracterizó de acuerdo a la clasificación designada por el Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG). La razón de elección de esta clasificación frente a los Criterios de Términos Comunes para Eventos Adversos o 'CTCAE' por sus siglas en inglés, versión 5.0 es por la especificidad descriptiva para radiotoxicidad y para excluir las posibilidades de confusión respecto a toxicidad por quimioterapia. Otra razón es por la información disponible en el expediente electrónico que no considera esta escala de manera rutinaria para la evaluación del paciente en la consulta de Radioterapia³².

Por tratarse de irradiación electiva a tejido linfoide se estimó la toxicidad a médula ósea mediante la valoración de la severidad de leucopenia y linfopenia. La cercanía de los órganos de riesgo a los campos de tratamiento hace indagar acerca de las alteraciones a hígado, riñones, médula ósea y esófago. Los datos pertinentes de cada una de las toxicidades fueron considerados desde el inicio de la Radioterapia hasta tres meses después, esto para la descripción a corto plazo. En aquellos pacientes que presentaron los mismos síntomas o alteraciones en laboratorio posterior a este plazo, se consideraron como toxicidades a largo plazo.

	Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Médula ósea	Leucopenia	≥ 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
	Linfopenia	≥ 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.2	0.5 - 0.9	< 0.5
Hígado	Bilirrubina	Normal	-	< 1.5 del normal	1.5 - 3 veces del normal	> 3 veces el normal
	Transaminasas	Normal	≤ 2.5 veces del normal	2.6 - 5 veces del normal	5.1 - 20.0 veces del normal	> 20 veces el normal
	Fosfatasa alcalina	Normal	≤ 2.5 veces del normal	2.6 - 5 veces del normal	5.1 - 20.0 veces del normal	> 20 veces el normal
	Clínica	Sin cambios	-	-	Precoma	Coma hepático
	Creatinina	Normal	< 1.5 veces del normal	1.5 - 3.0 veces del normal	3.1 - 6.0 veces del normal	>6.0 veces del normal
	Proteinuria	Sin cambios	1+ o < 3 g/dl	2-3+ o 3-10 g/dl	4+ o > 10 g/dl	Síndrome nefrótico
Riñón	Hematuria	Ausente	Microscópica	Macroscópica sin coágulos	Macroscópica con coágulos	Requiere transfusión
Neuro lógico	Sensorial	Ninguna	Parestesias leves Pérdida de	Parestesias leves a moderadas	Hipoestesia severa o parestesias	-

Gastrointestinal			reflejos	con pérdida de la sensibilidad objetiva	que incapacitan la función	
	Motora	Ninguna	Fuerza disminuida de manera subjetiva	Fuerza disminuida objetiva sin provocar incapacidad funcional	Fuerza muy disminuida que incapacita la función	Parálisis
	Náusea	Ninguna	Capaz de comer con ingesta razonable	Ingesta reducida pero puede alimentarse	Sin ingesta significativa	-
	Vómito	Ninguna	1 episodio en 24 hrs	2-5 episodios en 24 hrs	6-10 episodios en 24 hrs	>10 episodios en 24 hrs o requiere soporte parenteral
	Diarrea	Ninguna	Incremento de 2-3 evacuaciones al día a pesar de medicamentos sintomáticos	Incremento de 4-6 evacuaciones al día o evacuaciones nocturnas o dolor cólico moderado	Incremento de 7-9 evacuaciones al día o incontinencia o dolor cólico severo	Incremento de más de 10 evacuaciones al día o disentería o necesidad de apoyo parenteral
	Estomatitis	Ninguna	Úlceras indoloras, eritema o dolor leve	Eritema, edema o úlceras dolorosas pero que puede alimentarse	Eritema, edema o úlceras dolorosas pero no puede alimentarse	Necesidad de apoyo parenteral o enteral por otra vía

Resultados

Características generales

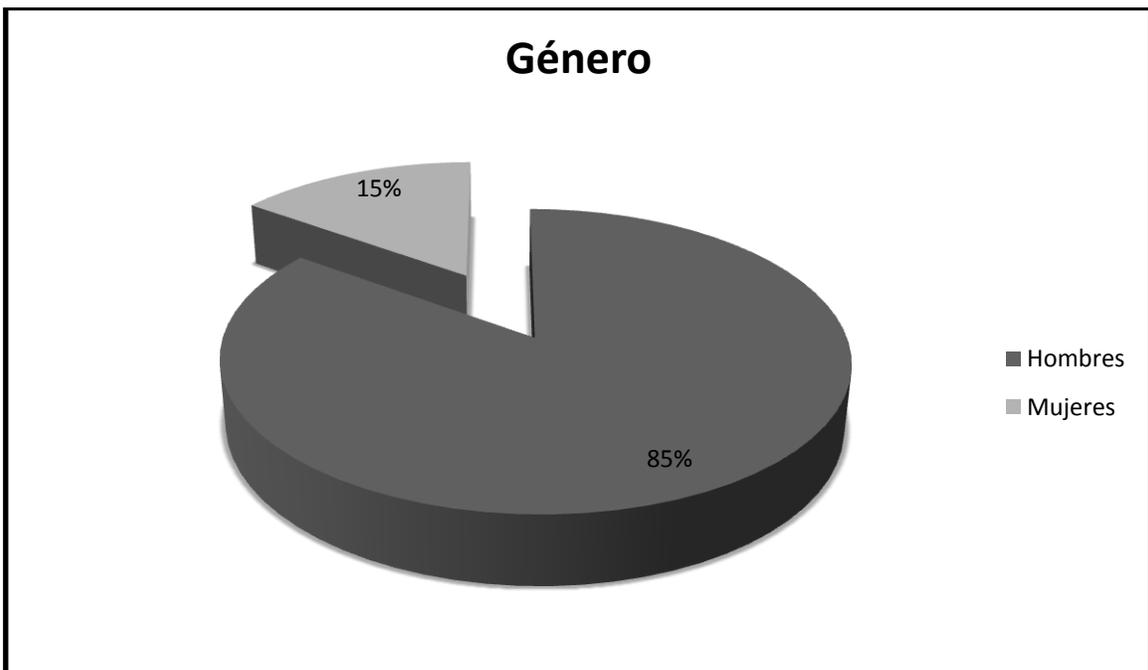
De acuerdo a la búsqueda realizada en el expediente físico y electrónico en el periodo comprendido desde enero del 2008 a diciembre del 2018 se encontró un total de 7 pacientes con Linfoma tipo MALT que fueron tratados con Radioterapia. Las características generales se resumen en la siguiente tabla.

Tabla de características generales de los pacientes

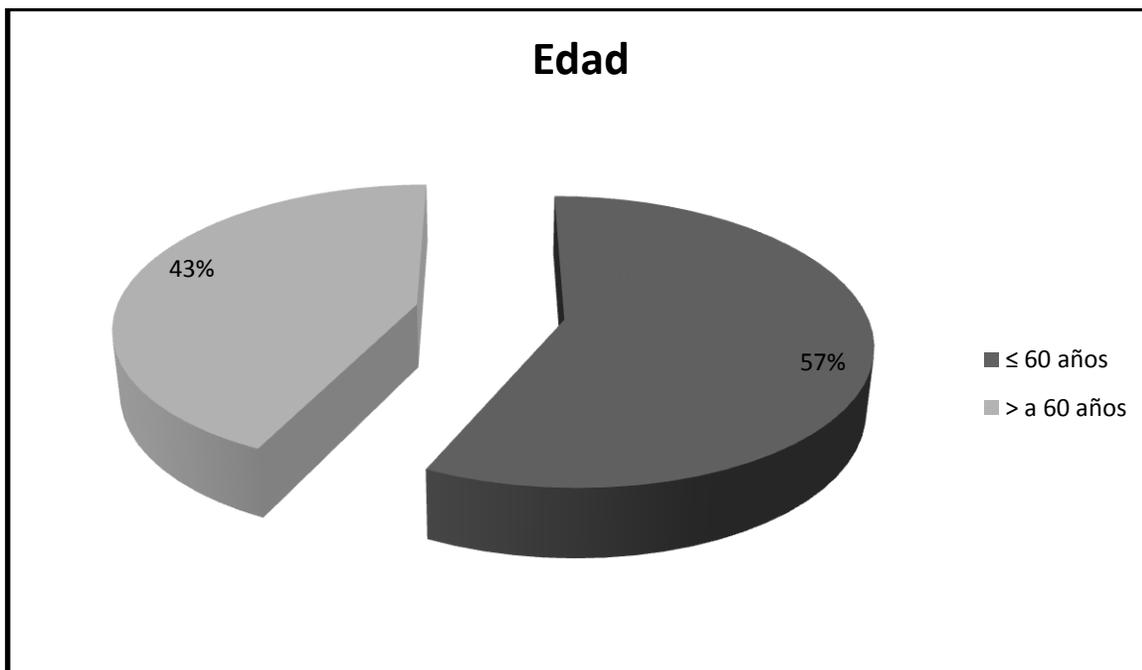
Características	Total (%)
Género	
Hombre	6 (85%)
Mujer	1 (15%)
Edad	
Media (Rango)	56 años (26 - 83 años)
Mediana (Rango)	55 años (26 - 83 años)
≤ a 60 años	4 (57%)
> a 60 años	3 (43%)
Karnofsky	
90	2 (28.5%)
80	5 (71.5%)
≤ 70	0
ECOG	
0	4 (57%)
1	2 (28.5%)
2	1 (14.5%)
3 o mayor	0
Presencia de <i>H. pylori</i>	

Positivo	2 (28.5%)
Negativo	5 (71.5%)
Estadio Clínico	
IE	1 (14.5%)
IIE	4 (56.5%)
IV	1 (14.5%)
IVb	1 (14.5%)
Clasificación IPI	
Bajo (0-1)	4 (56.5%)
Bajo-Intermedio (2-3)	1 (14.5%)
Alto-Intermedio (4-5)	2 (29%)
Alto (≥ 6)	0

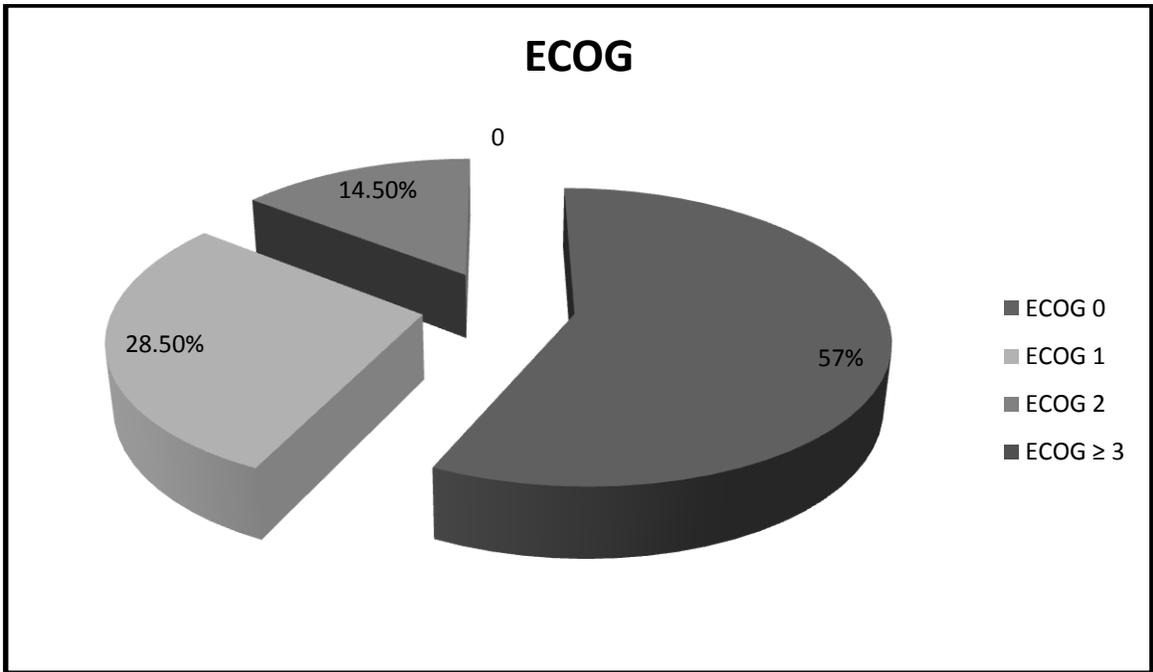
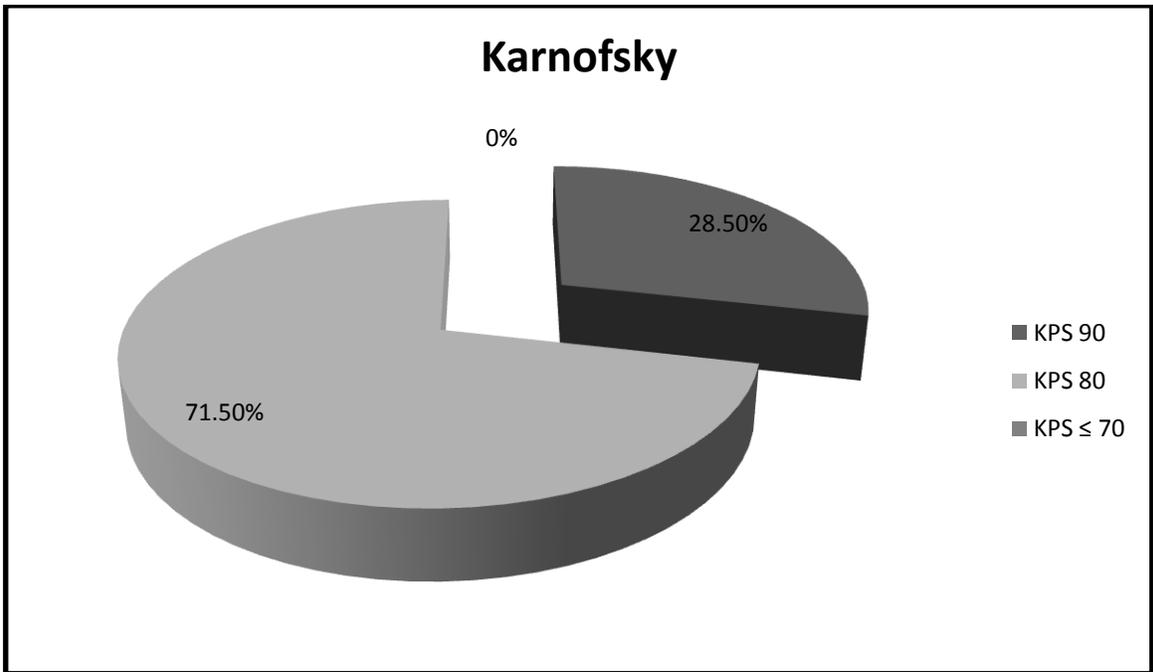
De todos los pacientes de la muestra sólo se encontró a una mujer (15%), lo cual difiere de manera significativa a la proporción hombre - mujer con la que esta enfermedad se presenta.



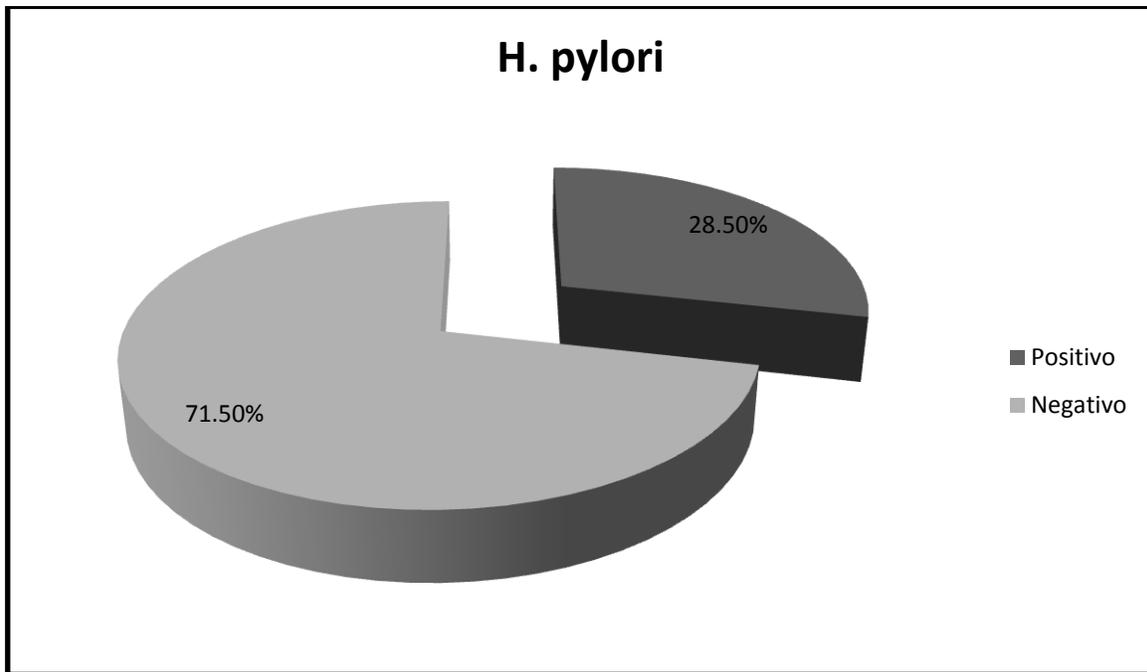
La media y mediana de edad de los pacientes fue de 56 y 55 años respectivamente con un rango de edad desde los 23 a 83 años. Se puede observar en proporción que la mayoría de los pacientes (57%) presentaban una edad menor de los 60 años, todos con buen estado funcional presentando un puntaje de Karnofsky entre 80 - 90 y por ECOG de 0 -1.



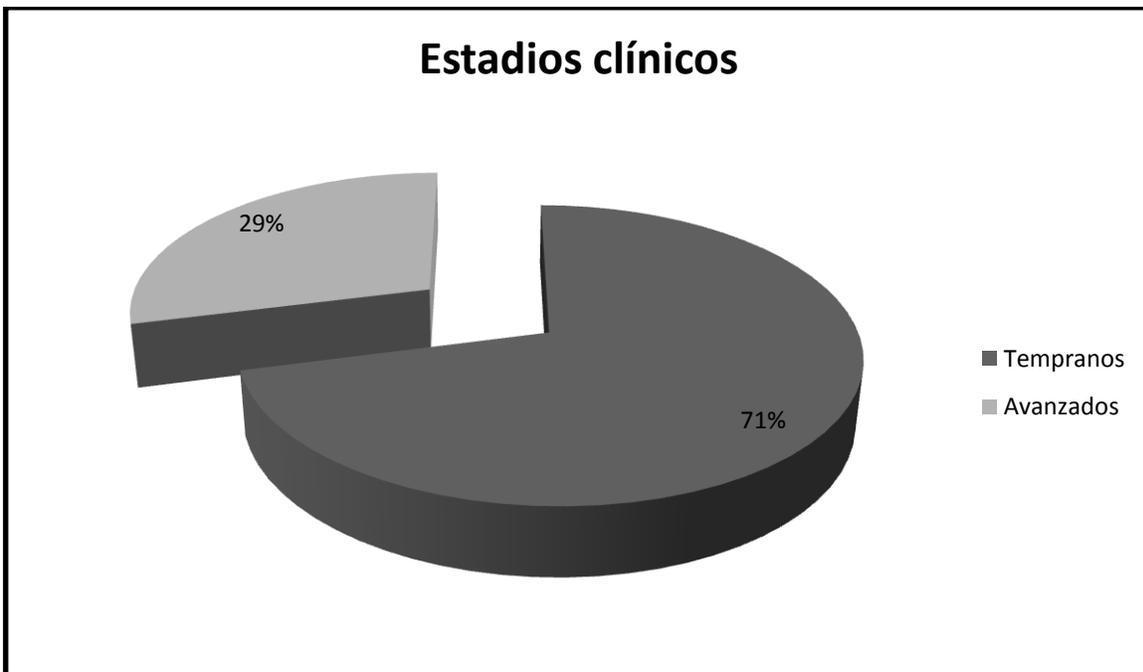
Sólo un paciente mostró incapacidad para realizar sus actividades cotidianas sin ayuda (ECOG 2).



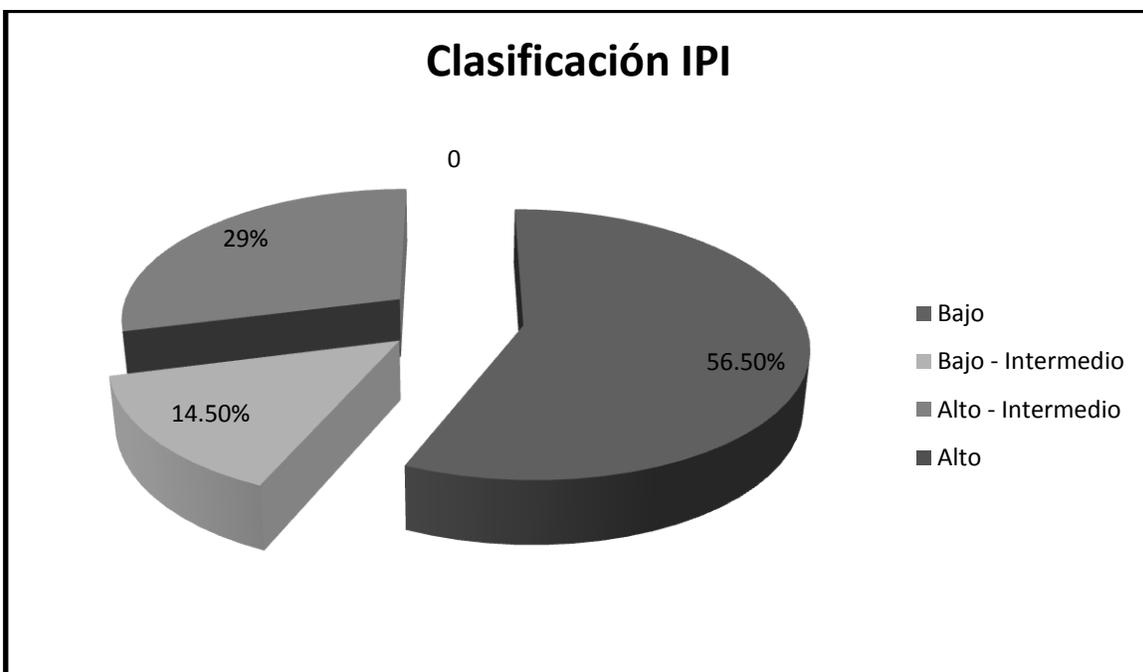
A pesar de la alta asociación etiológica que tiene el *H. pylori* con los linfomas de tipo MALT gástricos, solo en 2 pacientes (28.5%) se logró aislar esta bacteria. Esto tiene concordancia con el comportamiento indolente que tiene esta enfermedad con necesidad de radioterapia como tratamiento de rescate.



Por otro lado, la mayoría de los pacientes (71%) presentaron estadios tempranos de la enfermedad, siendo el estadio clínico más frecuente 'EII' en 4 pacientes (56.5%).



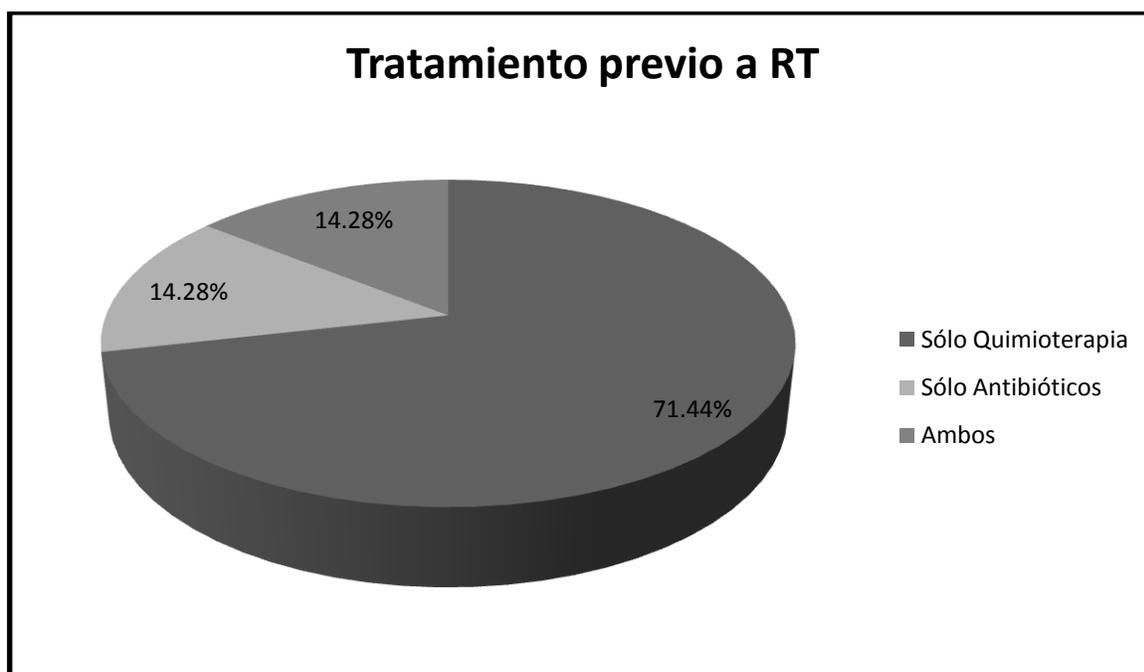
De igual manera se encontró en su mayor medida a pacientes con buen pronóstico, obteniendo a 4 pacientes con IPI bajo (56.5%) y a 1 paciente (14.5%) con IPI bajo-intermedio. Sin embargo la proporción de pacientes con IPI Alto-intermedio es importante, ya que 2 pacientes (29%) presentaron este puntaje pronóstico.



Seguimiento y características del tratamiento

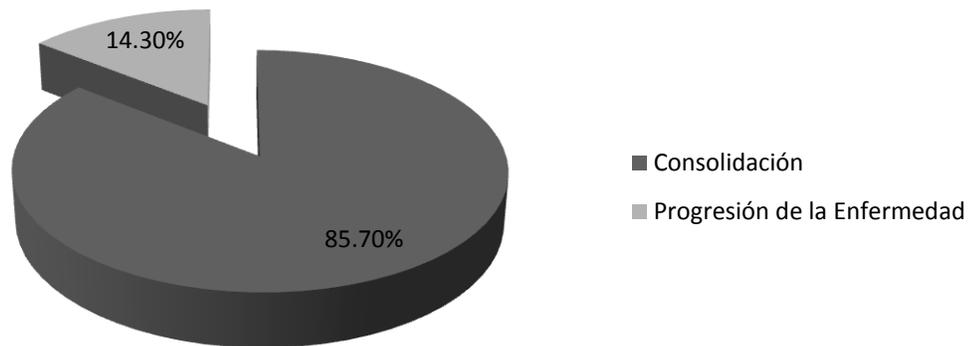
La mediana de seguimiento fue de 30 meses con un máximo de 87 meses. Cabe aclarar que un paciente dejó de asistir a revisiones subsecuentes a Radioterapia o a Hematología una vez iniciada la vigilancia.

En cuanto al tratamiento previo a la radioterapia, 6 de los 7 pacientes (85.7%) recibieron quimioterapia con distintos esquemas incluyendo por sus siglas CHOP o COP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona con o sin Doxorubicina), R-CHOP (CHOP + Rituximab) y ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido). Sólo 2 pacientes (29%) recibieron tratamiento de erradicación para *H. pylori* OCA (Omeprazol, Claritromicina y Amoxicilina). De todos ellos sólo un paciente recibió ambos tratamientos.

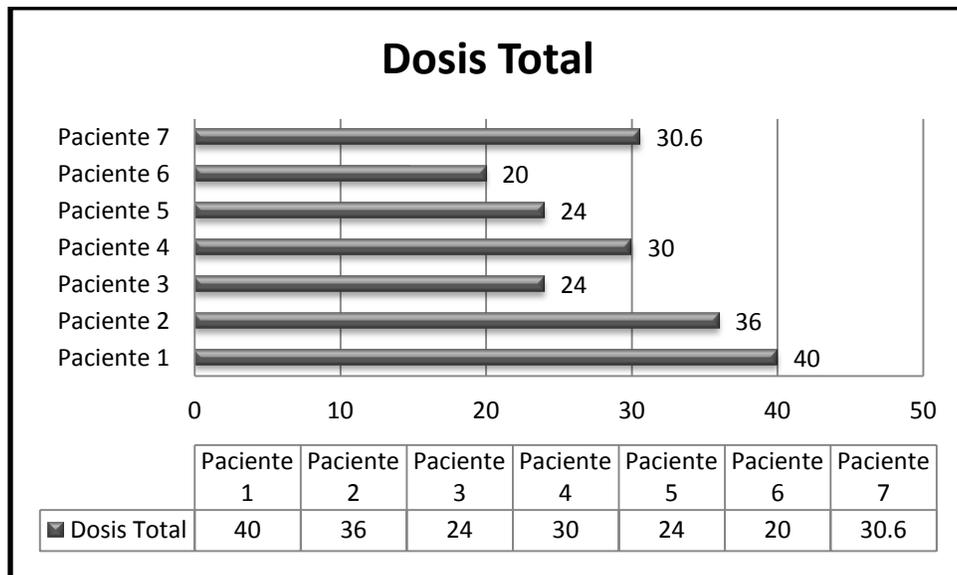


La indicación más frecuente para tratar a los pacientes con radioterapia fue para consolidación de la enfermedad (85.7%). De estos pacientes sólo uno de ellos presentó previo al tratamiento enfermedad voluminosa. Del resto de pacientes (14.3%) la necesidad de radioterapia se justificó como rescate por progresión de la enfermedad. A pesar de estas características todos los pacientes recibieron radioterapia dirigida a un solo sitio de tratamiento.

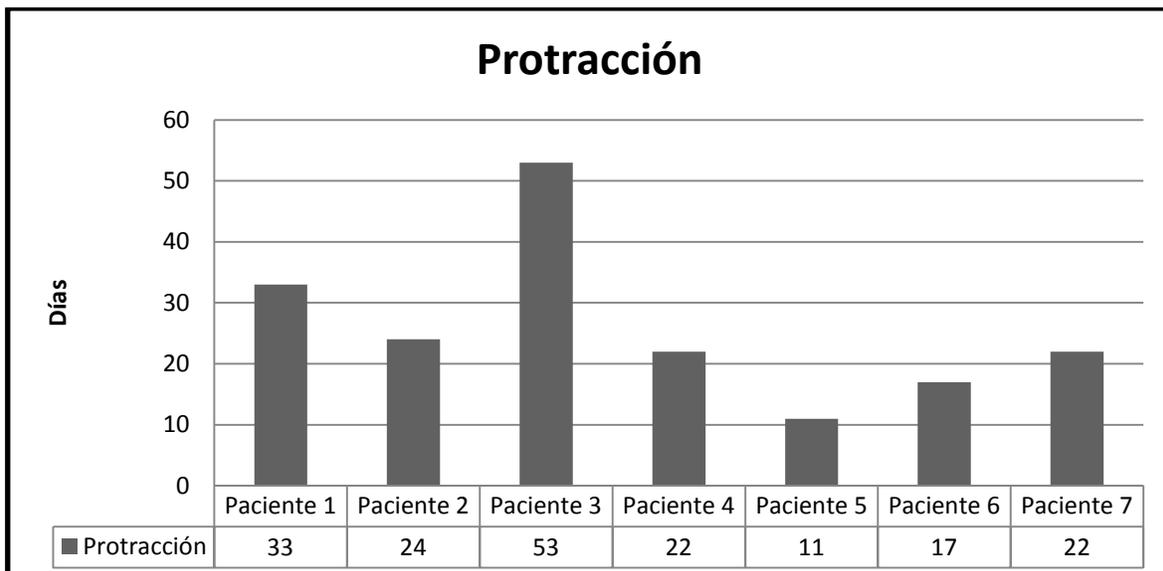
Necesidad de Radioterapia



Se encontró gran variabilidad ante la prescripción del tratamiento de acuerdo a las dosis totales. La dosis mínima que se consideró como tratamiento fue de 20 Gy eligiendo dicha dosis al considerar la edad temprana del paciente (26 años de edad). Por otro lado la dosis máxima prescrita fue de 40 Gy y se eligió para el paciente en el que previamente se había documentado PE. La mediana de dosis fue de 30 Gy. Todos los pacientes recibieron un esquema convencional de 1.8 a 2 Gy por fracción. El paciente que recibió 1.8 Gy por fracción completo una dosis total de 30.6 Gy. Todos los pacientes fueron tratados con técnica 3D conformal recibiendo de 3 a 4 campos con energía de 6 MV.



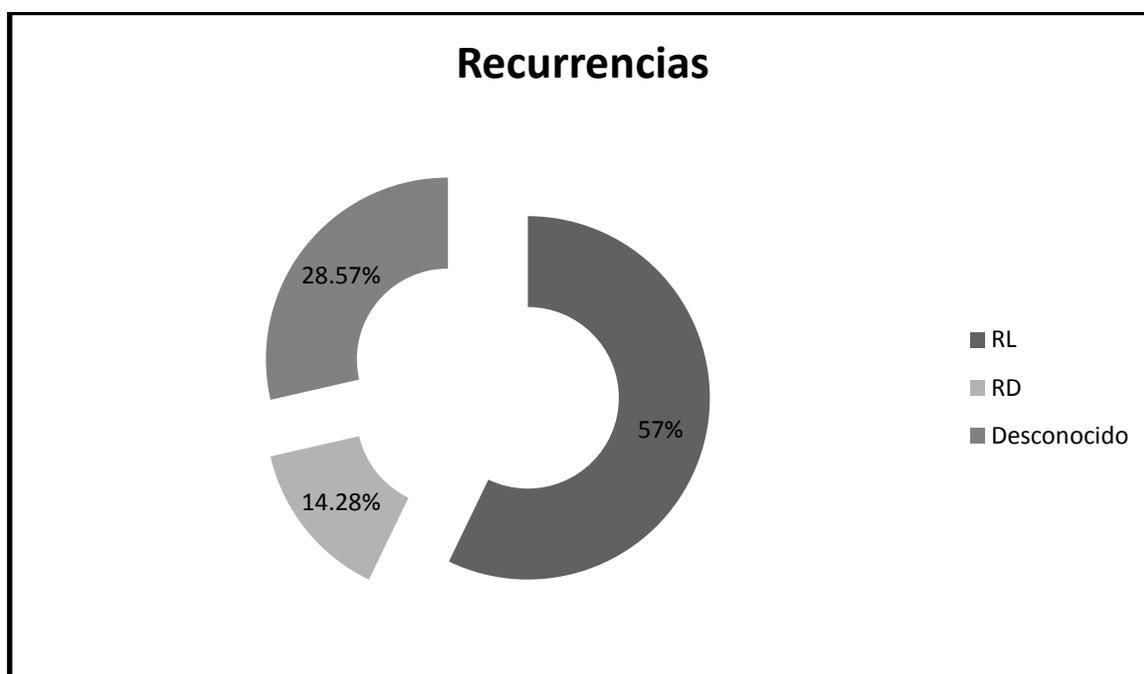
La protracción del tratamiento, definida como el tiempo total en días desde el inicio de la RT hasta el final de la misma también presentó alta variabilidad. Así, el mayor tiempo de protracción fue de 53 días y el menor de 11. La mediana de protracción fue de 22 días.



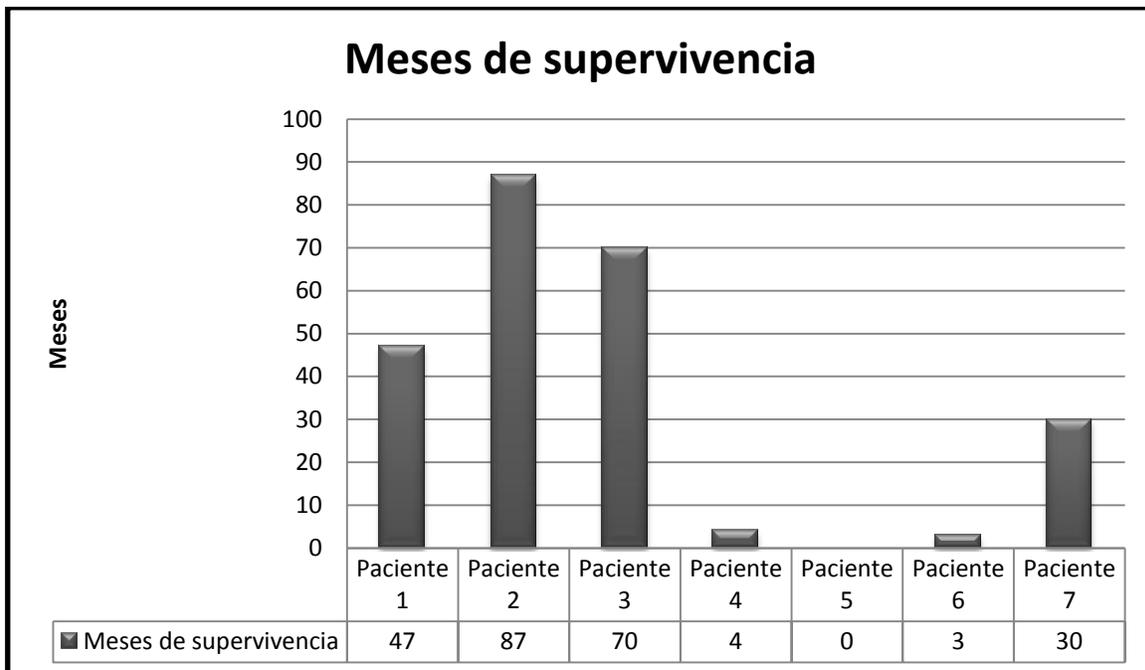
Supervivencia libre de recurrencia (local y a distancia)

Se definió como recurrencia local (RL) a la presencia de nueva enfermedad en el sitio anatómico del primario; recurrencia a distancia (RD) como la presencia de nueva enfermedad no previamente documentada fuera del sitio anatómico del primario. Como parte de los desenlaces oncológicos se describió a la supervivencia libre de recurrencia, recurrencia local y a distancia (SLR, SLRL y SLRD) como el intervalo de tiempo desde el inicio de la RT hasta el tiempo en el que se encuentra cualquier tipo de recurrencia, local y/o a distancia respectivamente.

De todos los pacientes tratados con radioterapia en dos de todos los casos se desconoce la posibilidad de RL o RD por falta de información en los expedientes. Esto se explica por la inasistencia a consultas de control subsecuentes. De los 5 pacientes restantes, 4 de ellos (57%) se mantuvieron libres de recurrencia hasta su fecha de último seguimiento. EL otro paciente restante presentó recurrencia a distancia en el colon. Dicho sitio se encontró fuera del campo de tratamiento inicial con Radioterapia.



Considerando a los pacientes de los cuales contamos con registros de información se logró una SLR del 75% y del 50% a los 2 y 5 años de seguimiento respectivamente; con un intervalo desde 5 hasta 88 meses libres de recurrencia.



Sólo un paciente presentó RD en colon. Dicho paciente contaba con al antecedente de PE antes de la RT. La SLR fue de 49 meses. Dicha recurrencia fue a distancia y se encontraba fuera del campo de tratamiento de RT. El término de su seguimiento fue por complicaciones quirúrgicas secundario a una perforación intestinal en el mismo sitio de la recidiva.

Respuesta al tratamiento

Con respecto al tipo de respuesta tras RT de los 7 pacientes, 4 de ellos (57%) presentaron respuesta completa; 2 pacientes (28.5%) presentaron respuesta parcial. En tan sólo un paciente (14.5%) se desconoce el tipo de respuesta al tratamiento por falta de estudios de extensión. Es relevante observar que este paciente fue uno de los que menor tiempo de seguimiento concluyó (4 meses).

Existen trabajos que intentan definir el tiempo óptimo para la evaluación de la respuesta tras RT por Linfomas de tipo MALT gástrico³⁴, sin embargo éste no se ha aún definido. Establecimos al tiempo para respuesta completa como el tiempo transcurrido desde el inicio de la RT hasta el control por imagen con demostración de RC. Además se valoró el tiempo para la presentación de cualquier tipo de respuesta. Así, el promedio de tiempo para mostrar RC fue de 29 días y para cualquier tipo de respuesta de 30.3 días.

Dosis de restricción

Se emplearon las dosis de restricción propuestas por QUANTEC para la valoración de límites de dosis a órganos de riesgo. Los OAR's considerados por la cercanía al sitio de tratamiento fueron ambos riñones, médula espinal e hígado. La valoración de daño hematológico solo se realizó de manera clínica, ya que no existe ninguna relación entre la dosis, volumen de médula ósea irradiada y sus desenlaces clínicos.

Cabe mencionar que por la pérdida de datos relevantes en el sistema de planeación ECLIPSE se pudieron obtener el registro de las dosis e histogramas Dosis-Volumen en tan solo 2 pacientes.

En la siguiente tabla se resumen las restricciones consideradas y resultantes para cada OAR.

Paciente 1 (HQFR)

Órgano de riesgo	Dosis de restricción	Desenlace o evento	Dosis calculada	
Riñón (1 sólo)	DMedia <15-18 Gy	Lesión renal clínicamente relevante en menos del 5% de los pacientes tratados	(Riñón Derecho) 5.4 Gy	(Riñón Izquierdo) 6.9 Gy
	DMedia < 28 Gy	Lesión renal clínicamente relevante en menos del 50% de los pacientes tratados	(Riñón Derecho) N/A	(Riñón Izquierdo) N/A
Riñón (Ambos)	V12 <55%	Lesión renal en menos del 5% de los pacientes	15.17%	
	V20 <32%		2.68%	
	V23 <30%		N/A	
	V28 <20%		N/A	
Hígado (Órgano completo)	DMedia <30-32 Gy	Enfermedad hepática radioinducida (Clásica) en menos del 5% de los pacientes	15.45 Gy	
	DMedia < 42 Gy	Enfermedad hepática radioinducida (Clásica) en menos del 50% de los pacientes	N/A	
Médula espinal	DMáxima <50 Gy	Mielopatía en un 0.2% de los pacientes	11.82 Gy	
	DMáxima <60 Gy	Mielopatía en 6% de los pacientes	N/A	
	DMáxima <69 Gy	Mielopatía en 50% de los pacientes	N/A	

Paciente 2 (CMR)

Órgano de riesgo	de Dosis de restricción	de Desenlace o evento	Dosis calculada	
Riñón (1 sólo)	DMedia <15-18 Gy	Lesión renal clínicamente relevante en menos del 5% de los pacientes tratados	(Riñón Derecho) 4.92 Gy	(Riñón Izquierdo) 5.51 Gy
	DMedia < 28 Gy	Lesión renal clínicamente relevante en menos del 50% de los pacientes tratados	(Riñón Derecho) N/A	(Riñón Izquierdo) N/A
Riñón (Ambos)	V12 <55%	Lesión renal en menos del 5% de los pacientes	16.19%	
	V20 <32%		8.89%	
	V23 <30%		7.35%	
	V28 <20%		3.88%	
Hígado (Órgano completo)	DMedia <30-32 Gy	Enfermedad hepática radioinducida (Clásica) en menos del 5% de los pacientes	7.88 Gy	
	DMedia < 42 Gy	Enfermedad hepática radioinducida (Clásica) en menos del 50% de los pacientes	N/A	
Médula espinal	DMáxima <50 Gy	Mielopatía en un 0.2% de los pacientes	30.29 Gy	
	DMáxima <60 Gy	Mielopatía en 6% de los pacientes	N/A	
	DMáxima <69 Gy	Mielopatía en 50% de los pacientes	N/A	

Toxicidad

La toxicidad presentada en todos los pacientes se resume en la siguiente tabla.

Severidad			
Toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Gastrointestinal			
Náusea	1	2	0
Vómito	0	2	0
Diarrea	1	0	0
Hepática			
Alteración en las pruebas de función hepática	0	0	0
Renales			
Alteración en las pruebas de función renal	0	0	0
Hematológicas			
Leucopenia	2	1	0
Linfopenia	0	0	2
Neurológico			
Dolor o disminución de la fuerza	0	0	0

Como se puede observar en la tabla la tolerancia al tratamiento fue muy buena, obteniendo toxicidades de severidad principalmente leves. A pesar del sitio de tratamiento y alta variabilidad en las dosis prescritas, las únicas toxicidades reportadas fueron gastrointestinales y hematológicas, siendo la primera las más frecuente.

De los 7 pacientes, 3 de ellos presentaron náusea (42.8%), 2 presentaron vómito (28.5%) y 1 presentó diarrea (14.5%). En cuanto a la toxicidad hematológica 3 pacientes (42.8%) presentaron leucopenia sin necesidad de factor estimulante de colonias y 2 pacientes (29%) presentaron linfopenia. En estos pacientes la severidad reportada fue la más alta en el estudio siendo de grado 3 por RTOG.

Es de resaltar que el paciente que recibió RT de rescate y con la mayor dosis prescrita fue quien presentó la mayor cantidad de toxicidad, tanto gastrointestinal (náusea, vómito y diarrea) así como hematológica (leucopenia y linfopenia). A pesar de esto, todas las toxicidades se presentaron de severidad aceptable.

\

Discusión

De acuerdo a la información obtenida del expediente físico y electrónico, los pacientes con Linfomas tipo MALT gástricos con necesidad de radioterapia no presentaban factores de riesgo significativos para establecer alguna predisposición al desarrollo de esta enfermedad. Sin embargo como era esperado de estos pacientes, en la mayoría de los casos no se logro aislar la bacteria *H. pylori*. Esto concuerda con la resistencia al tratamiento de primera línea con antibióticos.

Si bien la detección de translocación t (11; 18) se encuentra asociada inherentemente a la infección por *H. pylori*, CagA positivo, su búsqueda intencionada ayuda a la mejor caracterización de los factores propios de los pacientes tratados. En este caso todos los pacientes se establecieron como negativos para dicha translocación³⁵.

Durante la búsqueda en los expedientes, el síntoma cardinal encontrado en todos los pacientes fue dispepsia. Respecto a los demás síntomas referidos fueron muy variables tanto en presentación como en severidad sin poder establecer relación alguna entre sí. Ninguno de los pacientes refirió al inicio sangrado de tubo digestivo o síntomas B.

Al diagnóstico, la mayoría de los pacientes eran de bajo riesgo, ya que en un 57% de ellos la edad era menor de 60 años; todos con buen estado funcional tanto por Karnofsky (80 - 90) y por ECOG (1 - 2); y por estadio clínico (EII o menor; e IPI Bajo o Bajo Intermedio, ambas en un 71.4 %).

Ante la descripción del tratamiento un 85.7% de los pacientes recibieron quimioterapia, siendo muy distintos los esquemas entre sí, mostrando poca respuesta a los mismos. Solo en los pacientes con aislamiento positivo de *H. pylori* (29%) se inicio antibioticoterapia y uno de ellos recibió quimioterapia con antibioticoterapia^{36,37}.

De manera general los pacientes tuvieron un buen pronóstico antes de recibir el tratamiento con Radioterapia. El 71% de los pacientes tenían un estadio temprano. El estadio más frecuente en un 56.5% fue EII. Otro factor directamente relacionado con el pronóstico fue la estadificación según su IPI, siendo baja en un 56.5% y Bajo-intermedio en un 14.5%. A pesar del buen pronóstico, la proporción de pacientes con pronóstico desfavorable no es discriminable, representando el 29% de los pacientes.

Del total de la población estudiada todos recibieron tratamiento únicamente dirigido al primario. La justificación de necesidad de Radioterapia principalmente fue para consolidación, esto en un 85.7% y del otro 14.3% restante fue con intento de rescate.

Las dosis totales empleadas se ajustaron según el tamaño del tumor y las dosis de restricción calculadas durante la planeación. La dosis terapéutica más frecuentemente utilizada fue de 24 Gy, con un promedio de 29.22 Gy dentro de un rango de 20 a 40 Gy.

El promedio del número de fracciones empleado fue de 14 dentro de un rango de 10 a 20 fracciones. Por otro lado la dosis por fracción más común fue de 2 Gy encontrando tan sólo un paciente tratado con 1.8 Gy por fracción.

Contemplando los días de tratamiento todos los pacientes tuvieron en promedio una adecuada prostracción siendo esta de 26 días para el término de la radioterapia, con un rango desde los 11 días hasta 53 días de prostracción. Cabe mencionar que el paciente de mayor prostracción tuvo una interrupción en el tratamiento por complicaciones no relacionadas al mismo.

A lo largo de los 10 años de seguimiento se observó que el 57% de los pacientes que recibieron Radioterapia permanecieron libres de recurrencia hasta el momento de su última consulta. Así, se obtuvo un 75% de SLR a los 2 años de seguimiento y del 50% a los 5 años de seguimiento. Cabe mencionar que en dos pacientes fue imposible determinar la presencia o ausencia de recurrencia por datos faltantes en el expediente electrónico o por inasistencia a sus citas de control.

En cuanto a la RD fue presentada en 1 solo paciente, el mismo con necesidad de radioterapia como rescate, con enfermedad voluminosa y con los peores pronósticos de toda la población estudiada. Dicha recurrencia se presentó fuera del campo de tratamiento, lo cual indica la posibilidad de enfermedad subclínica en colon o franca progresión de la enfermedad. A pesar de estas características desfavorables su SLR superó a los 4 años de seguimiento.

Debido a la pérdida de información del sistema de planeación de ECLIPSE solo se pudieron adquirir las restricciones en dos pacientes. Ya que el fraccionamiento en todos los casos fue convencional, se evaluaron las dosis de restricción según las propuestas por QUANTEC de acuerdo a los OAR's pertinentes^{38, 39, 40, 41, 42, 43}.

Con respecto a la evaluación de los Riñones se consideró cada uno de los riñones por separado y un volumen conjunto de ambos riñones. Por la naturaleza con la que se comportan las unidades funcionales de este órgano en paralelo, se valoró la D Media siendo $< 15 - 18$ Gy para lesión renal en menos del 5% de los pacientes tratados y una D Media < 28 Gy para lesión renal en menos del 50% de los pacientes tratados. En ambos casos, la dosis calculada estuvo por debajo de los límites inferiores de dichas restricciones. En cuanto al volumen total de ambos riñones se consideró el $V_{12} < 55\%$, $V_{20} < 32\%$, $V_{23} < 30\%$ y $V_{28} < 20\%$; estas restricciones para presentar lesión renal en menos del 5% de los pacientes.

Para la caracterización de hepatopatía radio inducida de tipo clásica se tomaron en cuenta 2 límites de dosis de restricción, siendo una D Media de 30-32 Gy para la presentación en menos del 5% de los pacientes y hasta 42 Gy para presentar este evento adverso en menos del 50% de los pacientes. De nueva cuenta las dosis de restricción no fueron superadas.

Por último mediante la consideración de toxicidad para médula espinal se consideraron las siguientes dosis máximas: < 50 Gy, < 60 Gy y < 69 Gy para presentar mielopatía en menos del 0.2%, hasta el 6% y hasta 50% de los pacientes respectivamente. La dosis mayor administrada de ambos pacientes fue de 30.29 Gy, quedando muy por debajo de los límites propuestos.

La principal causa del cumplimiento de todas las dosis de restricción se puede explicar mediante las dosis bajas empleadas en este tipo de pacientes. Se debe hacer notar que la dosis máxima prescrita fue de 40 Gy, limitando así los posibles efectos adversos para los OAR's.

Una parte importante acerca de los resultados de este seguimiento es la correlación entre las toxicidades pronosticadas y las presentaciones clínicas de las mismas. Como era de esperar el daño a OAR's fue mínimo ya que a lo largo de los diez años de seguimiento no se detectaron lesión renal, hepatopatía o alteraciones neurológicas en ningún paciente. Sin embargo cabe determinar que las toxicidades más frecuentes fueron gastrointestinales y hematológicas.

Aquellas correspondientes al tubo digestivo se explican principalmente por el sitio del primario que fue tratado. La toxicidad más frecuente en un 42.8% fue náusea seguido de vómito en un 28.5%. Por otra parte la presentación de leucopenia en un 42.8% seguido de linfopenia en un 29% establecen a la toxicidad hematológica como un efecto adverso a considerar en estos pacientes.

Conclusiones

- La recolección de pacientes para esta revisión de Linfomas MALT gástricos tratados con Radioterapia fue escasa. Sin embargo el tiempo de captura de información es bastante amplio, considerando 10 años de inclusión y hasta más de 7 años de seguimiento clínico. Ya que el Instituto Nacional de Cancerología de México es el hospital de referencia oncológica más importante de México y de Latinoamérica estos resultados nos dan una adecuada aproximación de la rareza de esta enfermedad así como de los posibles resultados al ser tratados con Radioterapia.
- Dicha información invita a la sensibilización que tiene la detección de síntomas gastrointestinales, aislamiento de la bacteria *H. pylori* y su asociación subsecuente con la posibilidad de desarrollo del Linfoma MALT gástrico.
- De acuerdo a la revisión de Rizo⁸, la relación hombre – mujer es similar a la reportada mundialmente, siendo 1:1. A pesar de esto encontramos una gran disparidad en esta relación, siendo de mayor peso para hombres. Esta diferencia se puede explicar por la posibilidad de alguna predisposición genética para el desarrollo de esta enfermedad.
- Se reportó una gran amplitud de rango entre las edades de presentación de la enfermedad, sin embargo la edad más representativa fue en la sexta década de la vida. Además se puede observar que al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes mostraron un buen estado funcional.
- Sólo el 28.5% de los pacientes fueron positivos para el aislamiento de *H. pylori*. Su ausencia en la mayoría de los pacientes se establece como de difícil control de la enfermedad. Esto concuerda con la necesidad intrínseca de tratamiento con Radioterapia.

- La mayoría de los pacientes se detectaron en estadios tempranos y con buen pronóstico mediante IPI bajo y bajo-intermedio, ambos en un 71%.
- La principal indicación en este estudio para ofrecer Radioterapia fue con intento de consolidación. Sólo un paciente necesitó Radioterapia de rescate.
- El fraccionamiento convencional con dosis totales entre 30 y 40 Gy fueron los tratamientos más empleados. A pesar del desapego a revisiones subsecuentes en consulta externa, la mediana de prostración fue favorable en este reporte. Durante el tratamiento todos los pacientes mostraron una buena tolerancia.
- Las planeaciones revisadas en expediente electrónico y físico utilizaron técnica 3D conformal utilizando entre 3 y 4 campos, todos con energía de 6 MV. En los dos pacientes de quienes se cuenta con datos suficientes en el sistema de planeación ECLIPSE, se logró un buen índice de homogeneidad y de conformidad.
- En los 10 años contemplados en la revisión, el 57% de los pacientes obtuvieron una SLR hasta el momento de su última consulta; un 75% de SLR a los 2 años de seguimiento y del 50% a los 5 años de seguimiento.
- Sólo 1 paciente presentó RD, el mismo con PE en colon con necesidad de Radioterapia de rescate. Dicha recurrencia no corresponde a los campos de tratamiento y su fallecimiento fue debido a complicaciones quirúrgicas secundarias por perforación intestinal. A pesar de estas características desfavorables su SLR supero a los 4 años de seguimiento.
- Todas las dosis de restricción fueron respetadas durante la planeación. Principalmente por las bajas dosis promedio y la tolerancia de los OAR's. Sin embargo las toxicidades más frecuentes fueron gastrointestinales (náusea, 42.8% y vómito, 28.5%) seguidas de hematológicas (leucopenia, 42.8%). Cabe mencionar que la toxicidad de mayor severidad fue en un paciente, resultado de linfopenia sin necesidad de aislamiento.
- La Radioterapia como tratamiento para el Linfoma No Hodgkin de tipo MALT gástrico resistente a antibioticoterapia y quimioterapia es una excelente opción de terapéutica, otorgando control local y con buena muy tolerancia al tratamiento.

Referencias

- 1.- Isaacson, P. (2005). Update on MALT lymphomas. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 18(1), 57–68. doi: 10.1016/j.beha.2004.08.003
- 2.- Halperin, E. C., Brady, L. W., & Pérez, C. A. (2019). *Perez and Bradys principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- 3.- De_Vita, V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (2015). *Cancer: principles & practice of oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- 4.- Lim, H. W., Kim, T. H., Choi, I. J., Kim, C. G., Lee, J. Y., Cho, S. J., ... Kim, D. Y. (2016). Radiation therapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: dose-volumetric analysis and its clinical implications. *Radiation Oncology Journal*, 34(3), 193–201. doi: 10.3857/roj.2016.01865
- 5.- Sagaert, X., Cutsem, E. V., Hertogh, G. D., Geboes, K., & Tousseyn, T. (2010). Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 7(6), 336–346. doi: 10.1038/nrgastro.2010.58
- 6.- Marcelis, L., Tousseyn, T., & Sagaert, X. (2019). MALT Lymphoma as a Model of Chronic Inflammation-Induced Gastric Tumor Development. *Current Topics in Microbiology and Immunology Molecular Mechanisms of Inflammation: Induction, Resolution and Escape by Helicobacter Pylori*, 77–106. doi: 10.1007/978-3-030-15138-6_4
- 7.- Gisbert, J. P., & Calvet, X. (2011). Review article: common misconceptions in the management of *Helicobacter pylori*-associated gastric MALT-lymphoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(9), 1047–1062. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04839.x
- 8.- Rizo Ríos, P., Sierra, M. I., Vázquez, G., Cano, M., Meneses, A., & Mohar, A. (2007). Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000 - 2004. *Cancerología*, 203–287.
- 9.- Filip, P. V., Cuciureanu, D., Diaconu, L. S., Vladareanu, A. M., & Pop, C. S. (2018). MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *Journal of Medicine and Life*, 11(3), 187–193. doi: 10.25122/jml-2018-0035
- 10.- Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., ... Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
- 11.- Dogan, A. (2019). Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Encyclopedia of Pathology*, 1–5. doi: 10.1007/978-3-319-28845-1_3898-1
- 12.- Hitchcock, S., Ng, A. K., Fisher, D. C., Silver, B., Bernardo, M., Dorfman, D. M., & Mauch, P. M. (2002). Treatment outcome of mucosa-associated lymphoid tissue/marginal zone non-Hodgkin's lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 52(4), 1058–1066. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02714-6

- 13.- Zullo, A., Cerro, P., Chios, A., Andriani, A., Balsamo, G., Francesco, V. D., & Bruzzese, V. (2016). A very unusual cause of dysphagia: mantle cell lymphoma. *Annals of gastroenterology*, 29(3), 383–385. doi:10.20524/aog.2016.0062
- 14.- Copie-Bergman, C., & Wotherspoon, A. (2008). MALT lymphoma pathology, initial diagnosis, and post-treatment evaluation. *Extranodal Lymphomas*, 114–123. doi: 10.3109/9780203091753-10
- 15.- Delibegovic, E. (2016). An Aggressive Form of MALT Lymphoma of the Stomach with Pancreas Infiltration. *Medical Archives*, 70(3), 235. doi: 10.5455/medarh.2016.70.235-237
- 16.- Lecuit, M., Abachin, E., Martin, A., Poyart, C., Pochart, P., Suarez, F., ... Lortholary, O. (2004). Immunoproliferative Small Intestinal Disease Associated with *Campylobacter jejuni*. *New England Journal of Medicine*, 350(3), 239–248. doi: 10.1056/nejmoa031887
- 17.-Planelles, L., Medema, J., Hahne, M., & Hardenberg, G. (2008). The Expanding Role of APRIL in Cancer and Immunity. *Current Molecular Medicine*, 8(8), 829–844. doi: 10.2174/156652408786733711
- 18.- Farinha, P., & Gascoyne, R. D. (2005). Molecular Pathogenesis of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 23(26), 6370–6378. doi: 10.1200/jco.2005.05.011
- 19.- Kuo, S. H., Yeh, K. H., Chen, L. T., Lin, C. W., Hsu, P. N., Hsu, C., ... Cheng, A. L. (2014). *Helicobacter pylori*-related diffuse large B-cell lymphoma of the stomach: a distinct entity with lower aggressiveness and higher chemosensitivity. *Blood cancer journal*, 4(6), e220. doi:10.1038/bcj.2014.40
- 20.- Streubel, B., Seitz, G., Stolte, M., Birner, P., Chott, A., & Raderer, M. (2006). MALT lymphoma associated genetic aberrations occur at different frequencies in primary and secondary intestinal MALT lymphomas. *Gut*, 55(11), 1581–1585. doi:10.1136/gut.2005.090076
- 21.- Zelenetz, A. D., Gordon, L. I., Abramson, J. S., Bartlett, N. L., Caimi, P. F., Chang, J. F., & Chavez, J. C. (2019, June 18). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) B-Cell Lymphomas Versión 4.2019 - June 18, 2019. Retrieved October 16, 2019, from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
- 22.- Pinnix, C. C., Reed, V., & Dabaja, B. (2012). Gastric MALT Lymphoma Treated With Primary Radiotherapy in the Setting of Autoimmune Disease. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 10(7), 815–819. doi: 10.6004/jnccn.2012.0085
- 23.- Rohatiner, A. (1994). Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Annals of Oncology*, 5(5), 397–400. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058869
- 24.- A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkins Lymphoma. (1993). *New England Journal of Medicine*, 329(14), 987–994. doi: 10.1056/nejm199309303291402

- 25.- Kobayashi, Y. (2019). JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: II. Lymphoma-2. Marginal zone lymphoma (MALT lymphoma/extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and splenic marginal zone lymphoma). *International Journal of Hematology*, 110(4), 393–405. doi: 10.1007/s12185-019-02719-6
- 26.- Petrova, D., Smickovska, S., & Lazarevska, E. (2017). Conformity Index and Homogeneity Index of the Postoperative Whole Breast Radiotherapy. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 5(6), 736–739. doi:10.3889/oamjms.2017.161
- 27.- Bentzen, S. M., Constine, L. S., Deasy, J. O., Eisbruch, A., Jackson, A., Marks, L. B., ... Yorke, E. D. (2010). Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 76(3 Suppl), S3–S9. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.040
- 28.- Marks, L. B., Yorke, E. D., Jackson, A., Haken, R. K. T., Constine, L. S., Eisbruch, A., ... Deasy, J. O. (2010). Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*, 76(3). doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754
- 29.- Jackson, A., Marks, L. B., Bentzen, S. M., Eisbruch, A., Yorke, E. D., Haken, R. K. T., ... Deasy, J. O. (2009). The Lessons of QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic): Recommendations for Reporting and Gathering Data on Dose-Volume Dependencies of Treatment Outcome. *IFMBE Proceedings World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany, 1075–1075. doi: 10.1007/978-3-642-03474-9_303
- 30.- Follows, G. A., Ardeshtna, K. M., Barrington, S. F., Culligan, D. J., Hoskin, P. J., Linch, D., ... Wimperis, J. Z. (2014). Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*, 166(1), 34–49. doi: 10.1111/bjh.12878
- 31.- Barrington, S. F., & Kluge, R. (2017). FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 44(Suppl 1), 97–110. doi:10.1007/s00259-017-3690-8
- 32.- RTOG. (n.d.). Retrieved from <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/CooperativeGroupCommonToxicityCriteria.aspx>.
- 33.- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). (n.d.). Retrieved from https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
- 34.- Kim, S. W., Lim, D. H., Ahn, Y. C., Kim, W. S., Kim, S. J., Ko, Y. H., & Kim, K. M. (2013). Clinical outcomes of radiation therapy for early-stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World journal of gastroenterology*, 19(36), 6062–6068. doi:10.3748/wjg.v19.i36.6062
- 35.- Bertoni, F., Rossi, D., & Zucca, E. (2018). Recent advances in understanding the biology of marginal zone lymphoma. *F1000Research*, 7, 406. doi: 10.12688/f1000research.13826.1
- 36.- Fischbach, W., Goebeler, M. E., Ruskone-Fourmestraux, A., Wundisch, T., Neubauer, A., Raderer, M., & Savio, A. (2007). Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT

lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut*, 56(12), 1685–1687. doi: 10.1136/gut.2006.096420

37.- Nam, T.-K., Ahn, J.-S., Choi, Y.-D., Jeong, J.-U., Kim, Y.-H., Yoon, M. S., ... Chung, W.-K. (2014). The Role of Radiotherapy in the Treatment of Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Cancer Research and Treatment*, 46(1), 33–40. doi: 10.4143/crt.2014.46.1.33

38.- Zucca, E., & Dreyling, M. (2010). Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21(Supplement 5), v175–v176. doi: 10.1093/annonc/mdq182

39.- Gong, E. J. (2019). Radiation Therapy for the Treatment of Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 73(1), 1. doi: 10.4166/kjg.2019.73.1.1

40.- Kim, S.-W. (2013). Clinical outcomes of radiation therapy for early-stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World Journal of Gastroenterology*, 19(36), 6062. doi: 10.3748/wjg.v19.i36.6062

41.- 27 Stage I/II mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma treated with radiation therapy has excellent local control and survival. (2002). *Radiotherapy and Oncology*, 65. doi: 10.1016/s0167-8140(02)83451-x

42.- Tsai, H., Li, S., Ng, A., Silver, B., Stevenson, M., & Mauch, P. (2006). Role of radiation therapy in the treatment of stage I/II mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Annals of Oncology*, 18(4), 672–678. doi: 10.1093/annonc/mdl468

43.- Wirth, A., Gospodarowicz, M., Aleman, B. M. P., Bressel, M., Ng, A., Chao, M., ... Zucca, E. (2013). Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Annals of Oncology*, 24(5), 1344–1351. doi: 10.1093/annonc/mds623

44.- Kawahara, Y., Mizuno, M., Yoshino, T., Yokota, K., Oguma, K., Okada, H., ... Shiratori, Y. (2005). HLA-DQA1*0103-DQB1*0601 Haplotype and –Positive Gastric Mucosa–Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(9), 865–868. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00185-0