

Linfoma gástrico primario. Características clinicopatológicas de una serie mexicana

Dr. José Luis Calderón,* Dr. Eric López,* Dr. Sergio Cañedo,* Dr. Julián Arista-Nasr*

*Departamentos de Gastroenterología y Patología. Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas "Salvador Zubirán". México, D.F.

Correspondencia: Dr. José Luis Calderón, INCMNSZ, Departamento de Gastroenterología, Vasco de Quiroga # 15, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan.

Tel. 55731200, Ext. 2706-2708. E-mail: joseluiscalderon@yahoo.com

Recibido para publicación: 25 de octubre de 2001.

Aceptado para publicación: 12 de diciembre de 2001.

RESUMEN Objetivo: definir y analizar las características clínicas y patológicas de pacientes con linfoma gástrico primario (LGP) en un hospital de tercer nivel. Evaluar las diferentes formas de tratamiento utilizadas a través del tiempo y la supervivencia. **Métodos:** se revisaron los expedientes de todos los pacientes con linfoma gástrico en el periodo de 1975 a marzo de 2000. Se incluyeron todos aquellos con diagnóstico histológico confirmado en biopsias endoscópicas o gastrectomías y que contaran con la información completa para su análisis. El estudio fue descriptivo y retrolectivo. **Resultados:** se identificaron 42 casos (21 hombres y 21 mujeres), con edad promedio al diagnóstico de 57 años (20-80 años). Las principales manifestaciones clínicas fueron: pérdida de peso en 31 pacientes (73%), dolor abdominal en 24 (57%), hemorragia del tracto gastrointestinal en 19 (45%), y plenitud en 15 (36%). Los principales hallazgos endoscópicos fueron: úlceras en 21 (50%), engrosamiento de pliegues gástricos en 13 (31%) y tumor en ocho (19%). Se encontró *H. pylori* en 14 de 16 biopsias endoscópicas (87%). Veintinueve pacientes tuvieron linfoma de alto grado (69%) y 13 de bajo (31%). El estadio clínico según la Clasificación Internacional de Linfoma Gástrico de 1993 fue: 15 pacientes en el estadio I (36%), 14 en el III (33%), cinco pacientes en estadio IV (12%), seis en el grupo IIE (14%), y sólo un paciente en los estadios II y II2 (2%). El tratamiento antes de la década de 1990 fue cirugía con o sin quimioterapia, independientemente del grado de malignidad, en contraste con la década de los 90 donde varios linfomas de bajo grado se trataron exitosamente con la erradicación del *H. pylori*. En los linfomas de alto grado el tratamiento fue cirugía más quimioterapia. Al momento de la revisión la mayoría de los pacientes se encontraban vivos sin recidiva de la enfermedad. **Conclusión:** la mayoría de los linfomas gástricos en esta serie estuvo localizada en el estómago o en ganglios perigástricos. El estadio clínico más frecuente fue el I y el III (36 y

SUMMARY Objective: To analyze pathologic and clinical features in patients with primary gastric lymphoma (PGL) in a reference hospital in Mexico City, and to evaluate the variety of treatments chosen. **Methods:** Patients with primary gastric lymphoma between 1975 and 2000. Those with histological diagnosis of primary gastric lymphoma confirmed by endoscopic biopsy or gastrectomies were eligible for inclusion in the study. The study was retrolective. **Results:** Forty-two patients (21 M, and 21 F) with an average age of 57 years (between 20 and 80 years). The major clinical findings were no weight loss in 31 patients (73%), abdominal pain in 24 patients (57%), gastrointestinal pain in 19 patients (45%), and early satiety in 15 patients (36%). The endoscopic findings were gastric folds in 21 (50%), thickening of gastric folds in 13 (31%) and tumor in eight patients (19%). We found *H. pylori* in 14 of 16 endoscopic biopsies (87%). High grade lymphomas were found in 29 patients (69%) and low grade lymphoma in 13 (31%). The clinical stage according to the Staging Classification from the Fifth International Conference on Malignant Lymphoma (1993) was 15 patients in stage I (36%), 14 patients in stage III (33%). Five patients in stage IV (12%), six patients in stage IIE (14) and one patient in stages II and II2 (2%). The treatment chosen before 1990 was surgery with or without chemotherapy no matter the grade of malignancy, in contrast with the later decade in which solely eradication of *H. pylori* was successfully to cure the disease. In high grade lymphomas, treatment was surgery and chemotherapy for reviewing the study, most patients were alive and without disease. **Conclusions:** In the study, most lymphomas were localized in the stomach of perigastric lymph nodes. The most frequent clinical stages were stages I and III (36 and 33%, respectively), and their response was successful to all treatments even though most patients were high grade and treated differently.

33%, respectivamente) y en general tuvieron buena respuesta al tratamiento, a pesar de que la mayoría fue de alto grado y que se trataron con diversos esquemas terapéuticos.

Palabras clave: linfoma, estómago, *Helicobacter pylori*, México.

Key words: *Lymphoma*, stomach, *Helicobacter pylori*, Mexico.

INTRODUCCIÓN

El tejido linfoide asociado a mucosa no existe en condiciones normales en el estómago, y se desarrolla por el estímulo antigénico crónico como el que ocurre durante la infección por *H. pylori*.¹ La localización más frecuente de esta neoplasia es el tracto gastrointestinal. Existen evidencias que indican que la incidencia del linfoma gástrico primario está aumentando en México y otros países.^{2-4,9}

El LGP generalmente no se asocia a linfadenopatía periférica o mediastinal; y constituye el tipo más común de linfoma extranodal.⁵ Más de 90% está formado por células B.

El descubrimiento de la asociación entre los linfomas gástricos y la infección causada por *H. pylori* ha influido profundamente en el entendimiento de la patogénesis de los linfomas y revolucionado su manejo. En la actualidad existen suficientes evidencias que asocian la colonización de *H. pylori* en la mucosa gástrica con el LGP,^{8,11,16,17} así como la regresión de esta neoplasia con la erradicación de esta bacteria.^{11,16,18} La infección causada por el *H. pylori* induce el desarrollo de folículos linfoides que pueden sufrir un proceso gradual de transformación neoplásica y evolucionar de una población linfoide policlonal a una monoclonal.^{16,19} Los LGP de bajo grado muestran células semejantes a centrocitos (células pequeñas hendidas) y generalmente tienen un buen pronóstico. En ocasiones estas células pueden sufrir desdiferenciación y transformarse en linfomas de alto grado. El LGP de alto grado puede desarrollarse por la desdiferenciación de un linfoma de bajo grado, pero también desarrollarse “*de novo*”. De acuerdo con la clasificación más reciente de enfermedades neoplásicas hematopoyéticas y de tejidos linfoides, los LGP no asociados con el tejido linfoide asociado a mucosas se deben denominar “Linfoma difuso B de células grandes” (LDCBG).⁶

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron como LGP todos los casos en los que las principales manifestaciones clínicas, radiológicas y endoscópicas correspondieran a una neoplasia gástrica pri-

maria, y que mostraran los criterios histológicos de esta neoplasia en biopsias endoscópicas o productos de gastrectomías. Los LGP fueron diagnosticados en 18 biopsias endoscópicas y en 24 productos de gastrectomías que se realizaron durante el periodo comprendido de enero de 1975 a marzo de 2000. Se excluyeron los linfomas sistémicos con infiltración al estómago.

Se recopilaron los siguientes datos: edad, sexo, manifestaciones clínicas, tiempo de evolución, imagen endoscópica, estudios radiológicos, estadio clínico, diagnóstico patológico (de alto o bajo grado), terapéutica empleada, respuesta al tratamiento y sobrevida. Con los datos clínicos y basándose en estudios por imágenes de tomografía para identificación de engrosamiento o adenopatía local o regional de los LGP se estudiaron según la “5ta Conferencia Internacional de Linfoma Maligno (1993)” (Cuadro 1).

Se revisaron las biopsias y productos de gastrectomía de la neoplasia y se clasificaron en LGP de alto y bajo grados. Varias gastrectomías contaban con biopsia endoscópica, pero la clasificación se estableció en la gastrectomía por considerarse más representativa de la neoplasia. La presencia de *H. pylori* sólo se buscó en las 18 biopsias endoscópicas, porque en los productos de gastrectomía este microorganismo con frecuencia se pierde como consecuencia del lavado y la manipulación quirúrgica. En 14 de 16 biopsias disponibles se encontró *H. pylori*.

En los casos con piezas quirúrgicas se determinó el grado de invasión de acuerdo con estudios histológico y de ganglios regionales. El grado de invasión en los casos diagnosticados en biopsias endoscópicas se estimó de acuerdo con estudios radiológicos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio descriptivo y retrolectivo.

RESULTADOS

Se identificó un total de 42 pacientes (21 hombres y 21 mujeres) con edad promedio de 57 años (20-80

CUADRO 1**CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS DE LA 5A. CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE LINFOMA MALIGNO (1993)**

Estadio	Definición
I	Tumor confinado al tracto gastrointestinal.
II	Tumor que se extiende por contigüidad hacia un órgano dentro del abdomen (sin adenopatía).
III1	Involucra ganglios locales (perigástricos o mesentéricos).
III2	Involucra ganglios distales (paraaórticos/periclaviculares).
II E	Penetración de la serosa involucrando estructuras adyacentes.
IV	Enfermedad diseminada o ganglios supradiaphragmáticos.

años). Tres pacientes tuvieron antecedentes de neoplasia gástrica en familiares de primer grado (7%), 21 pacientes eran fumadores (50%) (IT = 40.3 [0.2-156]) y 10 pacientes refirieron síntomas de úlcera péptica (24%). Dos de los pacientes con linfomas de alto grado estuvieron asociados con el síndrome de inmunodeficiencia humana. El tiempo de evolución promedio al diagnóstico de la enfermedad fue de 23 meses (1-168 meses).

Las manifestaciones clínicas comunes fueron: pérdida de peso en 31 pacientes (73%), dolor abdominal en 24 (57%), hemorragia del tracto gastrointestinal en 19 (45%) y plenitud posprandial en 15 (36%); sólo ocho pacientes presentaron vómito y fiebre (19%), respectivamente (*Cuadro 2*). Al momento del estudio seis pacientes habían fallecido, seis se habían perdido en el seguimiento y 30 estaban vivos sin evidencia de enfermedad.

Los estadios más frecuentes fueron el III1, con 16 casos (38%) y el I, con 13 casos (31%). Los pacientes en estadio III1 se les trató en su mayoría con cirugía o cirugía asociada a quimioterapia (81%); dos casos fueron tratados con erradicación más quimioterapia (13%) y uno sólo con quimioterapia (6%).

Los pacientes con estadio I fueron tratados con múltiples modalidades: erradicación exclusiva en cuatro casos (31%), cuatro con quimioterapia (31%), dos con cirugía y dos con cirugía más quimioterapia (15% respectivamente). El único paciente encontrado en el estadio II2 fue tratado con cirugía más quimioterapia. Los pacientes con estadios más avanzados II E y IV fueron tratados con cirugía asociada a quimioterapia o sólo quimioterapia, y el resto (cuatro casos) no recibieron tratamiento (9%) (*Cuadro 4*).

Dada la relevancia clínica que cobró el *H. pylori* a partir de la década de los años 90 en la patología gástrica, analizamos las tendencias terapéuticas antes y después de dicho periodo. Así, de los 15 casos identificados antes de 1990 (36% del total de linfomas estudiados durante todo el estudio) 13 fueron linfomas de alto grado (87%) y se les trató con cirugía sola o asociada a quimioterapia, excepto uno que se consideró fuera de todo tratamiento (*Cuadro 5*). En el mismo periodo los linfomas de bajo grado, dos casos (13%), fueron tratados uno con cirugía más quimioterapia y otro con terapia médica que incluyó antiácidos y metronidazol que pudo haber erradicado el *H. pylori* casualmente. Después de 1990 hubo 27 linfomas (15 de alto grado y 12 de bajo grado). De los 15 linfomas de alto grado, siete casos fueron tratados con cirugía asociada a quimioterapia (47%), cuatro casos con quimioterapia (27%), uno fue tratado solamente con cirugía (7%) y tres estuvieron fuera de cualquier tratamiento (20%). Asimismo, se identificaron 12 linfomas de bajo grado de los cuales cuatro fueron tratados sólo con erradicación (33%); a cuatro se les administró quimioterapia (33%), tres casos recibieron tratamiento con cirugía más quimioterapia (25%) y sólo uno erradicación más quimioterapia (8%).

CUADRO 2**SIGNOS Y SÍNTOMAS EN LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO (LGP)**

Signos/Síntomas	Número de pacientes	Porcentaje
Pérdida de peso	31	73%
Dolor abdominal	24	57%
Hemorragia del tracto GI	19	45%
Plenitud posprandial	15	36%
Fiebre	8	19%
Vómitos	8	19%

La endoscopia demostró úlceras en 21 de ellos (50%), engrosamiento de pliegues gástricos en 13 casos (31%) y tumor en 8 (19%).

CUADRO 3**HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS EN LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO (LGP)**

Hallazgo	Número de pacientes	Porcentaje
Úlceras	21	50%
Engrosamiento de pliegues g.	13	31%
Tumor	8	19%

CUADRO 4
TRATAMIENTOS UTILIZADOS SEGÚN EL
ESTADIO CLÍNICO DE ACUERDO CON LA 5A.
CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE LINFOMA (1993)

Tratamientos	Estadios clínicos				
	I	II	III	II2	III E IV
Cirugía	2		4		
Cirugía más quimioterapia	2	1	9	1	4 1
Quimioterapia	4		1		2 1
Erradicación	4				
Erradicación más quimioterapia			2		
Sin tratamiento	1				3

CUADRO 5
TRATAMIENTO SEGÚN GRADO DE MALIGNIDAD
ANTES Y DESPUÉS DE 1990

Tratamiento	Antes de 1990		Después de 1990		Total
	Alto	Bajo	Alto	Bajo	
Cirugía	4	0	1	0	5
Cirugía y quimioterapia	8	1	7	3	18
Quimioterapia	0	0	4	4	8
Erradicación	0	1	0	4	6
Erradicación y quimioterapia	0	0	0	1	1
Sin tratamiento	1	0	3	0	4
Total:	13	2	15	12	42

DISCUSIÓN

En la literatura se ha discutido si la frecuencia de linfoma gástrico primario está aumentando.^{2-4,16} El promedio de casos encontrados en nuestro Instituto en el transcurso de los últimos 25 años ha sido de 1.68 casos/año, llegando a encontrar un máximo de seis casos en 1987 y el último año sin casos fue en 1991. Dos series en población de nuestro país sugieren un incremento en la frecuencia de este tumor.^{2,12} Las bajas condiciones socioeconómicas y el tipo de cepa infectante de *H. pylori* podrían en nuestro medio estar relacionados con el aumento en la incidencia de esta neoplasia, así como el refinamiento en las técnicas radiológicas y endoscópicas para su diagnóstico.

Aunque los endoscopistas experimentados pueden sospechar el diagnóstico cuando el LG se presenta como un tumor asociado o no a engrosamiento de pliegues gástricos, en algunas ocasiones los linfomas de bajo grado pueden ser difíciles de reconocer aun en la biopsia endoscópica, ya que pueden semejar gastritis crónicas o

úlceras pépticas. En este estudio el hallazgo endoscópico más frecuentemente que se encontró fue el de ulceración de la mucosa gástrica (50%) (Cuadro 3).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron semejantes a las de otras series e incluyeron pérdida de peso (73%), dolor abdominal en 57% y hemorragia del tubo digestivo (45%).

Cuando se analizó la frecuencia de LGP antes y después de 1990 se encontró que después de este año el número de casos de linfomas aumentaron. El de bajo grado, de dos casos antes de la década de los 90 (en 15 años) a nueve casos en la década de los 90, y los linfomas de alto grado también aumentaron de 13 casos antes de 1990 (en 15 años) a 15 casos en la década pasada. El incremento en la última década de la frecuencia de los LGP de bajo grado podría deberse también a la identificación de criterios histológicos más objetivos.⁶ En décadas previas, muchos LGP de bajo grado eran confundidos con gastritis crónicas o úlceras pépticas por la atipia leve de los linfocitos neoplásicos.¹³ El diagnóstico de LGP de bajo grado debe sospecharse siempre en aquellos pacientes que muestren infiltrados linfoides densos¹⁰ que hayan sido diagnosticados en una o varias biopsias como gastritis crónicas "intensas" y que no respondan a los tratamientos convencionales. Los criterios histológicos útiles para reconocer el LGP de bajo grado en biopsia endoscópica incluyen la identificación de un marcado incremento en la densidad de infiltrado linfoide en la lámina propia, la presencia de daño a las glándulas gástricas por linfocitos neoplásicos (lesión linfoepitelial), folículos linfoides expandidos y plasmocitosis de la lámina propia y cuerpos de Dutcher.¹³

En nuestra revisión se encontró *H. pylori* en un alto porcentaje de casos de las biopsias endoscópicas con LGP y la erradicación del mismo fue suficiente en algunos LGP de bajo grado para lograr su involución,^{5,14,16,18,19} aunque debe enfatizarse que el concepto de curación en estos casos todavía es un tema de debate. Algunos autores piensan que es necesario documentar la regresión completa de los linfocitos B monoclonales para considerar que existe remisión de la enfermedad.¹¹ Por esta razón, aún son necesarios estudios a largo plazo en pacientes tratados con terapia de erradicación en los que se documente la ausencia de poblaciones monoclonales residuales. El tratamiento que se usó en los linfomas de bajo grado en la última década fue variado e incluyó terapia de erradicación, cirugía con o sin quimioterapia adicional (ver resultados). Los LGP de bajo grado en nuestro estudio tuvieron un periodo de seguimiento de 65.2 me-

ses (28-142 meses) y todos los pacientes se encontraban vivos.

El estadio más frecuente en nuestra serie fue el III representado en 38% (16 casos) de los pacientes y en estadio I, 31% (13 casos) que incluyen a las neoplasias confinadas al tracto gastrointestinal. Del grupo de pacientes a los que sólo se les trató con cirugía el promedio de seguimiento fue de 94 meses (1-247 m) de los cuales cinco correspondieron a LGP de alto grado y uno de bajo grado, siendo este último el que había tenido una sobrevida más prolongada (247 meses). Dos pacientes que recibieron erradicación más quimioterapia están actualmente vivos con sobrevida de 26 meses. El promedio de seguimiento de los pacientes que sólo recibieron quimioterapia fue de 30 meses (4-60 meses) y todos ellos eran de alto grado. La quimioterapia empleada en ello incluyó: ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CHOP). La mayoría de los pacientes en esta serie fue tratada con cirugía más quimioterapia (18 pacientes) y tuvieron un promedio de seguimiento de 54 meses (1-160 meses) siendo 14 de alto grado y cuatro de bajo.

Últimamente se ha relacionado un incremento de LGP de neoplasias en pacientes inmunosuprimidos. Dos de los pacientes en esta serie con linfomas de alto grado fueron VIH positivo. En otro estudio, de 15 pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida se encontró asociación con linfomas gástricos primarios de células grandes.⁷

De los tres pacientes que no tuvieron seguimiento, todos eran de alto grado, en todos ellos la enfermedad estaba muy avanzada y se les dio de alta voluntaria al estar fuera de todo tratamiento.

En conclusión, esta revisión revela que el tratamiento del LGP en nuestro medio ha sido muy variado y refleja las diversas tendencias terapéuticas que han existido en la literatura. En términos generales se han obtenido con ellos supervivencia prolongada y la mayoría de los pacientes se encontraban vivos al momento de la revisión.

REFERENCIAS

1. Rokkas T, Whithespoon A. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 1999; (Suppl 1): s23-s28.

2. Arista NJ, Herrera GR, Loria A, Schneider EO, Romero LP, Caballero E, Santiago MI. Increasing frequency of gastric lymphoma in two National Institutes of Health in Mexico. *Rev Clin* 2000; 41(1); 52: 21-4.

3. Sandler R. Has primary gastric lymphoma become more common? *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 101-7.

4. Hayes J, Dunn E. Has the incidence of primary gastric lymphoma increased? *Cancer* 1989; 63: 2073-6.

5. Al SI, Shibato H. Primary gastric lymphoma. *Cancer control J Moffitt Cancer Center* 1997; 4(3): 245-53.

6. World Health Organization Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoma tissue: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia. November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17(12): 3835-49.

7. Hernández JA, Navarro JT, Ribera JM, Sancho JM, Vaquero M, Sirera G, Battle M, Milla F, Feliu E. Primary gastrointestinal lymphoma in patients infected with HIV: Study of 15 cases in a series of 76 patients with non-Hodgkin's lymphoma and HIV infection. *Med Clin (Barc)* 1999; 112(6): 222-4.

8. Herrera GR, García MR, Zeichner GI. *Helicobacter pylori* and lymphoid follicles in primary gastric MALT-lymphoma in Mexico. *Rev Invest Clin* 1996; 48(4): 261-5.

9. Severson R, Scott D. Increasing incidence of primary gastric lymphoma. *Cancer* 1990; 66: 1283-7.

10. Herrera GR, Arista NJ, De Alba CB. Pathologic features of the gastric mucosa adjacent to primary MALT-lymphomas. *J Clin Gastroenterol* 1999; 00(0): 1-3.

11. Bayerdörffer E, Neubauer A, Burkhard R, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Stolte M. for MALT Lymphoma Study Group. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-3.

12. Arista J, Jiménez F, Noble A, Lazos M, Cuesta T, Cortés E, Herrera R. Frecuencia de linfoma gástrico en 6 hospitales de la Ciudad de México. *Rev Gastroenterol Mex* 2001; 66(2): 96-100.

13. Arista NJ, Jiménez A, Keirns C, Larraza O, Larriva J. The role of endoscopic biopsy in the diagnosis of gastric lymphoma: A morphological and immunohistochemical eter aial. *Hum Pathol* 1991; 22: 339-48.

14. Schechter NR, Yahalom J. Low grade MALT lymphoma of the stomach: A review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(5): 1093-103.

15. Fischbach W, Dragosics B, Kolve GME, Ochmann C, Greiner A, Yang Q, Bohm S, Verreet P, Horstmann O, Busch M, Duhmke E, Muller HHK, Wilms K. Primary gastric B-cell lymphoma: Results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterol* 2000; 19(5): 1191-202.

16. Genta RM. Gastric-mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Diagnosis and therapy. *Clin Perspect Gastroenterol* 2000; 3(5): ?

17. Genta RM, Hammer WH, Graham D. Gastric lymphoma follicles in *Helicobacter pylori* infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. *Human Pathol* 1993; 24(6): 577-83.

18. Wotherspoon AC, Doglioni C, Cdis T, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson P. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 275575-8.

19. Calvert R, Randerson J, Evans P, Cawkwell F, Lewis, Dixon MF, Jack A, Owen R, Schiach C, Morgan JG. Genetic abnormalities during transition from *Helicobacter pylori* associated gastritis to low-grade MALToma. *Lancet* 1995; 345: 26-7.