

Artículo Original

Linfoma gástrico primario: tratamiento quirúrgico complementario. *Primary gastric lymphoma: complementary surgical treatment.*

Dr. Guido Panchana Egúez, Dr. Marlon Benites Ordinola, Dr. José Encalada, Dr. Katty Posligua, Dr. Carlos Marengo B.

*Servicio de Cirugía Digestiva. Servicio de Oncología Clínica. Servicio de Hematología.
Hospital Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" Solca Guayaquil.*

RESUMEN

Introducción: El tracto gastrointestinal es el sitio más comúnmente afectado por el linfoma no Hodgkin extraganglionar y cerca del 60% de todos los casos ocurren en el estómago. El linfoma gástrico primario (LGP) se define como la neoplasia linfóide que afecta únicamente al estómago; puede comprometer los ganglios linfáticos regionales, pero no los mediastinales o retroperitoneales.

Materiales y Método: Se realizó la revisión de cinco historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Linfoma Gástrico Primario (LGP), que fueron atendidos en el Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil. Se revisaron protocolos de quimioterapia, tiempo de evolución, respuesta al tratamiento estándar y valoramos posteriormente el rol de la cirugía como tratamiento complementario, y/o definitivo en pacientes que no respondieron al tratamiento inicial.

Resultados: De los 5 pacientes estudiados, 4 presentaron positividad para *Helicobacter pylori* (sangre) y recibieron tratamiento específico. La tomografía computada (TC) abdominal reportó en tres de ellos engrosamiento asimétrico de las paredes del estómago y la esófago-gastroscopia mostró lesiones diversas de mucosa gástrica (localizadas o difusas). La patología reportó tres pacientes con LINFOMA GÁSTRICO NO HODGKIN DE ALTO GRADO y dos como LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO CELULAS B TIPO MALT. Tres pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante con 6 ciclos de quimioterapia entre 6 a 8 meses de duración, posterior a lo cual en controles endoscópicos presentaron persistencia de la enfermedad al estudio histopatológico, por lo que se indicó tratamiento quirúrgico. Dos pacientes no recibieron tratamiento neoadyuvante y fueron derivados directamente a cirugía; una de urgencia por hematemesis aguda severa a partir de la tumoración y otra paciente de 80 años de edad, cardiopata, que no aceptó neoadyuvancia. En los 5 pacientes se realizó gastrectomía total radical-D2 más esófago-yeyuno anastomosis en Y de Roux. Nuestro seguimiento muestra que los cinco pacientes continúan vivos, con buena evolución oncológica en controles periódicos, luego de 4 años el primero y de 8 meses el último, posteriores a la cirugía. Sólo 1 paciente presentó estenosis de la anastomosis 1 mes después de cirugía que se resolvió con dos sesiones de dilatación endoscópicas.

Correspondencia:

Dr. Guido Panchana
Servicio de Cirugía
ION - SOLCA - Guayaquil
docencia@solca.med.ec
099748429

® Los Derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer.

Conclusiones: Es necesario establecer, determinar y ratificar los protocolos del ION (SOLCA) en el tratamiento de Linfoma Gástrico primario, recordando la importancia del tratamiento quirúrgico como alternativa resolutoria complementaria o definitiva en pacientes que no responden al tratamiento tradicional (quimioterapia y radioterapia).

Palabras Claves.- *Linfoma Gástrico Primario (LGP), Helicobacter Pylori, Gastrectomía, Esófago-gastroscopia, Neoadyuvancia.*

ABSTRACT

Introduction: Gastrointestinal tract is the most commonly affected extranodal non-Hodgkin lymphoma and about 60% of cases occur in the stomach. Primary gastric lymphoma (LGP) is defined as lymphoid neoplasia affecting stomach only and can involve the lymph nodes, but not mediastinal or retroperitoneum.

Materials and Methods: A review of 5 medical records of patients treated in the National Oncology Institute with Primary Gastric Lymphoma. Chemotherapy protocols, time course and response to standard treatment were analyzed, and so surgery as a complementary or definitive treatment in patients who did not respond to initial treatment.

Result: Four of five patients had *Helicobacter pylori* positivity (blood) and received treatment. CT scan of three patients reported asymmetric wall thickening of stomach, the esophagus-gastroscopy revealed various gastric mucosal lesions (localized or diffuse). Pathology reported three patients with HIGH GRADE NON-HODGKIN GASTRIC LYMPHOMA and Two as DIFFUSE NON-HODGKIN LYMPHOMA B CELL, MALT TYPE. Three received with 6 cycles of neoadjuvant chemotherapy with a duration between 6 to 8 months, after which endoscopic controls revealed persistent disease at pathology study, reason why surgical treatment was indicated. Two patients did not receive neoadjuvant treatment and were sent directly to surgery, one for active gastrointestinal bleeding tumor, and another 80-year old cardio patient who did not accept neoadjuvant treatment. The surgical treatment was total radical D-2 gastrectomy plus esophagus yeyuni anastomosis in Y of Roux. The follow up shows that the five patients are still alive with a good oncologic evolution, in periodic controls, after four years the first one and eight months the last one after surgery. Only 1 patient developed anastomotic stenosis 1 month after surgery that resolved with endoscopic dilatations.

Conclusions: It is a need to establish, identify and ratify the protocols of the ION (SOLCA) for Primary gastric lymphoma treatment, reminding the importance of surgical treatment as alternative complementary or definitive treatment for patients who not respond to traditional chemo or radiotherapy.

Key Words.- *Primary gastric lymphoma, Helicobacter pylori, gastrectomy, esophagus-gastroscopy, neoadjuvant.*



INTRODUCCIÓN.

Los linfomas extraganglionares constituyen el 2-11 % de los linfomas; sin embargo se presentan no solamente en nódulos linfáticos, sino también muchos en sitios no-linfoideos tales como la piel y el aparato gastrointestinal⁽¹⁾.

El linfoma gástrico es poco frecuente, con incidencia de menos de 1/100000 hab. en estudios europeos. Según A. W. Allen, el primer reporte acerca del Linfoma Gástrico parece haber sido el descrito tempranamente por Cruveilhier en 1871; Forn en 1914 presentó 33 casos y Taylor en 1937 colectó 152 casos⁽²⁾.

El linfoma extranodal gástrico es una variante de un linfoma de presentación agresiva. El aparato digestivo es el sitio adicional (nodal) más común para los linfomas foliculares. Se ha establecido que los linfomas extranodales más frecuentes son: cutáneo, hepático, ocular, óseo y digestivo (estómago e intestino)⁽²⁾.

El comportamiento clínico puede llegar a ser crítico para el paciente, por lo tanto el diagnóstico y el tratamiento (quimioterapia - radioterapia) aplicado debe ser lo más inmediato posible y el más apropiado para alcanzar la curación y/o remisión de la enfermedad⁽⁴⁾.

Jackson y Wright en el año 1983 describieron el concepto de linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, según las siglas inglesas); incluyéndose dentro de este grupo al Linfoma No Hodgkin de Células B Extraganglionar⁽⁵⁾.

La quimioterapia tradicional continua siendo el tratamiento de elección en el Linfoma Gástrico Primario, inclusive en los pacientes con Linfoma tipo Malt. Sin embargo algunos pacientes presentan mala respuesta con persistencia de lesión gástrica⁽⁶⁾.

Actualmente el tratamiento es controversial por diferentes opciones terapéuticas como quimioterapia, radioterapia y la complementación del tratamiento con el procedimiento quirúrgico, en casos donde no hay remisión de enfermedad. Además de que está totalmente aceptado que Linfoma Gástrico Tipo MALT está relacionado al *Helicobacter pylori* y la erradicación de la bacteria con tratamiento farmacológico específico produce remisiones completas y en porcentajes considerables⁽⁷⁾.

La cirugía continua siendo una alternativa de tratamiento eficaz y segura, especialmente en situaciones clínicas bien definidas, cuando se cumplen los siguientes criterios: falta de respuesta a la quimioterapia tradicional o a la erradicación

definitiva del *Helicobacter pylori*; el paciente con tumor gástrico y biopsias endoscópicas negativas, perforaciones gástricas en zonas tumorales, hemorragias o sangrados activos persistentes⁽⁸⁾.

La gastrectomía permanece actualmente como tratamiento válido con resultados muy satisfactorios como lo refiere la literatura internacional⁽⁸⁾. La tendencia terapéutica actual para el tratamiento primario del linfoma gástrico es la aplicación de esquemas de quimioterapia con observación clínica y evaluaciones endoscópicas en su seguimiento.

Sin embargo el tratamiento quirúrgico del linfoma gástrico permanece vigente; la gastrectomía radical total o parcial, posibilita un alto grado de remisión completa y una excelente supervivencia a largo plazo con morbilidad aceptable y en remisión⁽⁸⁾.

El objetivo de este estudio es destacar el rol de la cirugía como tratamiento eficaz y curativo en el linfoma gástrico extranodal visceral, además considerar la cirugía como parte de los protocolos en pacientes cuya respuesta a los tratamientos de quimioterapia y radioterapia no alcanzaron el fin que es la remisión de la enfermedad y por ende no ofrecen buen pronóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Trabajo realizado en el Servicio de Cirugía Oncológica Digestiva del ION SOLCA Guayaquil, en el que se revisaron las historias clínicas de 5 pacientes que con diagnóstico de Linfoma Gástrico Primario (LGP) fueron atendidos y tratados quirúrgicamente por el autor y colaboradores. Se revisaron protocolos de quimioterapia, tiempo de evolución, respuesta al tratamiento estándar y valoramos posteriormente el rol de la cirugía como tratamiento complementario, y/o definitivo en pacientes que no respondieron al tratamiento inicial. Se trata de un estudio descriptivo, observacional.

RESULTADOS.

Se analizaron los expedientes de cinco pacientes; cuatro de sexo femenino y uno masculino, cuya edad oscilaba entre 35 y 80 años. La mayoría de los pacientes cursaron con sintomatología poco específica: epigastralgia, disfagia, pérdida de peso e inapetencia de variable evolución entre uno y seis meses y acudieron al Instituto con tomografía computada (TC) que mostraba engrosamiento irregular y asimétrico de las paredes del estómago, sin adenomegalias intra o retroperitoneales. 4 de 5 pacientes presentaron positividad para *Helicobacter pylori* en sangre habiendo recibido tratamiento específico para la erradicación del mismo.



Figura 1 Engrosamiento irregular y asimétrico de la pared del estómago. Mejoría post quimioterapia.

La estadificación se realizó mediante exploración física, examen de sangre periférica, radiografía de tórax, TC abdomino pélvica y punción de médula ósea. Cuatro pacientes fueron estadio I y un paciente, el de sexo masculino, estadio II según la clasificación de Ann Arbor modificada por Musshoff (Tabla 1).

Estado I	Tumor confinado al estómago Lesión única o múltiple pero no confluyente I1 Infiltración limitada a la mucosa o submucosa I2 Infiltración a la muscular propia, subserosa o serosa.
Estado II	Tumor que se extiende al abdomen desde un primario gástrico Compromiso ganglionar II1 Local: Ganglios perigástricos II2 Distal: Paraaórticos, mesentéricos pélvicos e inguinales.
Estado IIE	Compromiso por extensión de órganos vecinos como colon o páncreas.
Estado III	Compromiso de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma.
Estado IV	Compromiso sistémico como hígado o médula ósea

Tabla 1 Linfoma gástrico primario: clasificación de Ann Arbor modificada por Musshoff

El Servicio de Oncología Clínica estableció quimioterapia para tres pacientes: 2 pacientes recibieron 6 ciclos de tipo CHOP (ciclofosfamida-prednisona-doxorrubicina y vincristina) por 6 meses y un paciente con protocolo R-CHOP (rituximab - ciclofosfamida prednisona - doxorrubicina y vincristina) que duró alrededor de 8 meses.

Posterior a estos tratamientos se realizaron controles tomográficos y endoscópicos que confirmaron disminución de la masa tumoral pero persistencia de la enfermedad al estudio histopatológico; en vista de existir lesión persistente y que la respuesta es buena, pero no resolutive ni curativa al 100% se propuso la cirugía como tratamiento complementario en estos tres pacientes.

Dos pacientes no recibieron tratamiento neoadyuvante y fueron derivados directamente a cirugía; una paciente fue intervenida de urgencia por hematemesis aguda severa a partir de la tumoración y otra paciente de 80 años de edad, que presentaba cardiopata previa, quien no aceptó la quimioterapia.

El gesto quirúrgico realizado en todos los pacientes fue Gastrectomía Total Radical + anastomosis en Y de Roux, en forma mecánica + anastomosis esófago-yeyunal, con tiempo quirúrgico de 2 horas y media y mínima cantidad de sangrado. Con post operatorio normal, sin complicaciones durante su estancia hospitalaria.

En 4 pacientes se realizó cirugía R0 (gastrectomía total con extirpación completa de ganglios N1) y en 1 paciente

cirugía R1 (gastrectomía total pero con presencia de zona ganglionar infiltrativa retro-gástrica imposible de extirpar durante el procedimiento por invasión a grandes vasos) a quien además se le realizó esplenectomía por cercanía de la lesión. Después de realizar un estudio radiológico con contraste hidrosoluble para confirmar el buen estado de la esófago-yeyuno-anastomosis entre el cuarto y quinto día, se iniciaba la tolerancia a líquidos. En todos los pacientes se observó buen paso del medio de contraste, no edema de la anastomosis y no extravasación de medio contraste a cavidad abdominal.

La anatomía patológica reportó en tres pacientes el diagnóstico de linfoma gástrico no Hodgkin de alto grado, que son CD20 y CD30 positivos; y en dos pacientes linfoma no Hodgkin difuso de células B tipo MALT, cuya inmunohistoquímica muestra positividad para los marcadores CD44 y CD45.

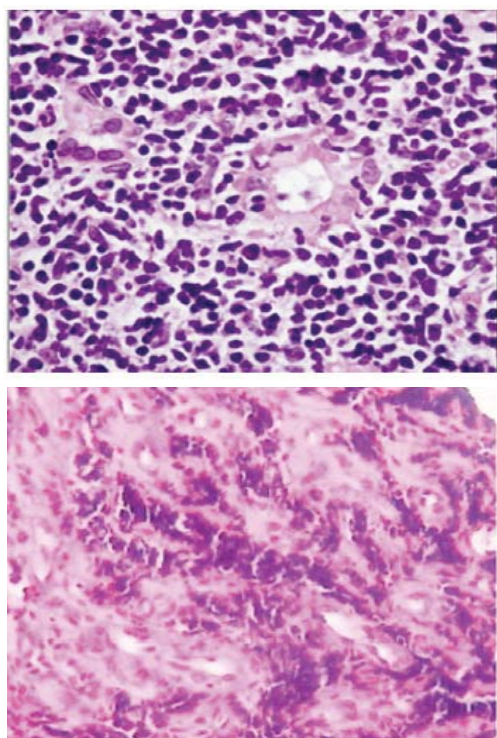


Figura 2. Se Observa mucosa gástrica con infiltrado difuso de linfocitos, observa "lesión linfoepitelial 1000X"

Durante el seguimiento posterior, los 5 pacientes han evolucionado favorablemente, permaneciendo durante sus controles en remisión de su enfermedad, con buen funcionamiento de su tubo digestivo y con una buena calidad de vida. La primera paciente tiene cuatro años de operada y sigue en controles cada 6 meses; el último paciente tiene 8 meses de su intervención quirúrgica.

Sólo un paciente requirió tratamiento adicional con interferón

y rituximab por varios meses, por tener evidencia durante la cirugía de extensión retrogástrica de la tumoración, pero 8 meses después persiste en controles sin evidencia de recidiva de la enfermedad.

Este mismo paciente fue el único que presentó como complicación al mes de la cirugía, estenosis moderada de la anastomosis esófago-yeyunal, cuya biopsia se reportó libre de lesión neoplásica y presencia de ligera fibrosis e inflamación crónica; que mejoró tras dos sesiones de dilatación endoscópica sin complicaciones posteriores; esta fue la razón por la cual no recibió radioterapia local, debido al temor de aumentar el grado de estenosis.

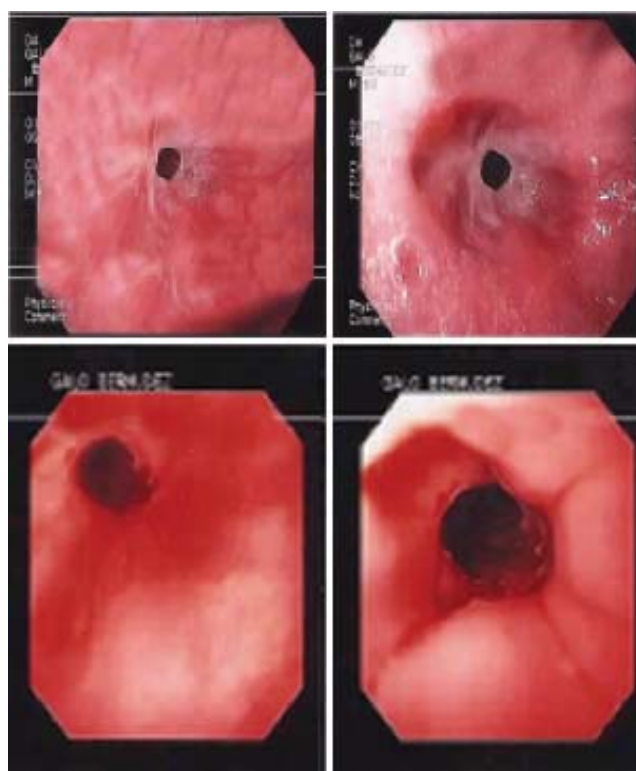


Figura 3. Estenosis concéntrica de la anastomosis y posterior a dilatación vía endoscópica.

DISCUSIÓN.

A pesar de los avances en el diagnóstico y manejo de los pacientes con LGP, persiste la controversia sobre cuál es la mejor forma de tratamiento; hay varias opciones terapéuticas. El objetivo del tratamiento debe ser lograr la máxima sobrevida con la mejor calidad de vida, mínima morbilidad y menor costo para el paciente y la institución.

El diagnóstico definitivo se hace siempre luego de una

biopsia endoscópica de la lesión. Los pacientes con diagnóstico de Linfoma Gástrico de Células B, Extranodal o definido también como linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) o de la zona marginal representan el 40 - 50% de los linfomas gástricos y deben sistemáticamente recibir tratamiento dirigido al control del *Helicobacter pylori*, ya que existe una clara relación causal entre la infección por esta bacteria y este tipo de linfoma de bajo grado de malignidad, además de la buena respuesta reportada internacionalmente en la mayoría de pacientes (70%)⁽¹⁰⁾.

El tratamiento quirúrgico actualmente está indicado en circunstancias variadas como persistencia de la enfermedad, post tratamiento de quimioterapia y radioterapia, también cuando a pesar de la presencia de lesión macroscópica visible hay ausencia de confirmación histológica en las biopsias endoscópicas realizadas; además en diversas circunstancias emergentes como sangrados intensos, perforaciones gástricas y a veces durante tratamientos oncológicos⁽¹¹⁾.

La extirpación quirúrgica posibilita un alto grado de remisión completa y una excelente supervivencia a largo plazo, con mortalidad aceptable, por lo que es un tratamiento válido en caso de ausencia de diagnóstico histológico, hallazgo incidental o urgencia⁽¹²⁾.

Dado que la información obtenida en nuestra serie no nos permite obtener conclusiones estadísticamente válidas, y por lo tanto no podemos hacer recomendaciones con un nivel de evidencia aceptable, decidimos realizar una revisión de la literatura correspondiente al tratamiento del LGP, encontrando 273 estudios en la base MEDLINE, 32 en la base COCHRANE y 87 en LILACS. De éstos se seleccionaron los que incluían el tratamiento quirúrgico.

La mayoría eran informes o series de casos analizados en forma retrospectiva. Solamente se encontraron cinco estudios prospectivos y de estos uno es una serie de casos; los otros cuatro son estudios controlados, aunque con algunas dificultades metodológicas derivadas de la baja incidencia de la enfermedad y de consideraciones éticas relacionadas con la aleatorización.

En la tabla 2 aparece un resumen de algunos de los estudios más relevantes. En total suman 1.088 pacientes, de los cuales 747 fueron tratados con cirugía, 301 con quimioterapia y 134 con radioterapia. La combinación más frecuente fue cirugía y quimioterapia.

Autor / Referencia Año	Número de pacientes	Tratamiento recibido	Supervivencia
Shutze (1991)	35	C: 28	T < 7 cm. 100% 5 años
		Q: 5	T > 7cm 50% 5 años
		R: 3	Total 65% 5 años
Alvarado (1991)	2	C: 2	
López 1994	24	C: 24	64% 5 años
Pisano 1994	86	C: 51	
Shchepotin 1995	75	C: 25	51% 3 años
		C + Q: 29	79% 3 años
		R + C + Q: 21	100% 3 años
Sano 1997	50	C: 50	85.6% 5 años
		Q: 28	
Faria 1998	30	C: 30	
Kodera 1998	60	C: 60	95% 5 años
Rodríguez- Sanjuán 1999	54	C: 54	83 % 5 años
		Q: 26	
		R: 3	
Fung 1999	21	C: 14	93 % 5 años
		Q: 4	58 % 10 años
		R: 7	
Fischbach 2000	266	C: 194	89%-96%
			2 años BG
		R: 33	83-88% AG
		M: 36	
Vaillant 2000	45	C: 38	BG: 94%
			8 años
		Q: 45	AG: 89%
			8 años
Galindo 2001	39	C: 35	Curativo: 93%
		Q: 25	Paliativo: 65%
Koch 2001	277	C: 79	84% 5 años
		Q: 106	
Henao- Jaramillo- Espitia (2003)	24	C: 3	
C+Q:10		Q: 3	
Total	1088	C: 747	
		Q: 301	
		R:134	
		M: 38	

Tabla 2. Resultados del tratamiento del LGP

C: Cirugía. Q: Quimioterapia. R: Radioterapia. M: Tratamiento Médico (H. pylori) T: Tamaño del tumor BG: Bajo grado de malignidad AG: Alto grado de malignidad.



CONCLUSIÓN.

En conclusión, como se ha mostrado en nuestra serie de

5 pacientes, la cirugía tiene un rol en el tratamiento del linfoma gástrico primario extranodal, el mismo que debe ser bien definido con indicaciones precisas que permitan llegar a tener un papel resolutivo en ésta enfermedad y

probablemente hasta curativo de manera definitiva.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Dr. Agustin Avilés, Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B et al. Oncología (Barcelona) El papel de la cirugía en el linfoma gástrico Cir Esp. mayo 2006; v.29 n.5 397-400.
- 2.- Isaacson P., Wright D.H. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer. 1983; 52: 1410-1416. 1 Perkins A., Garcia-Sipido. Linfoma tipo MALT de localización gástrica- Infección por Helicobacter Pylori. 1999; www.helicobacterspain.com/clinica/linfoma_MALT_revisión.htm
- 3.- Dr. Pablo Andrés Ferreira, Dra. Silvia Andréa Teramoto. LINFOMA MALT GASTRICO: Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina Septiembre 2002 - N° 119 : www.med.unne.edu.ar/revista/revista119/linfoma_malt.html
- 4.- Fernando Barreda B.1; Regina Gómez P.2; Dolly Quispe L.3; Juvenal Sánchez L.4; Juan Combe G.5; Luis Casanova M.6; Juan Celis Z.7 Revista de Gastroenterología Del Peru . Lima jul./set. 2004.v.24 n.3 disponible en : www.scielo.org.pe/scielo.php
- 5.- Rev. gastroenterol. Peru v.25 n.3 Lima jul./set. 2004. Dpto. de Especialidades Médicas – Servicio de Gastroenterología – INEN
- 6.- F. Borda, J.M. Martínez-Peñuela, A. Echarri, C. Valenti, A. Martínez, C. Rodríguez. Linfoma gástrico primario e infección por Helicobacter pylori. Vol.21 suplemento 2
- 7.- Fernando Barreda B, Regina Gómez P.b, Dolly Quispe L.c, Juvenal Sánchez . Linfoma Gástrico Primario REV. GASTROENTEROL. PERÚ 2004; 24: 238-262
- 8.- Stolte M, Eidt S, Bayerdorffer E. Fischer R. Helicobacter Pylori associated gastric lymphoma. Kluwer Academic Publishers. Lancaster U.K. 1994; 498- 503
- 9.- España M.P, Huelin J, De la Cruz J. Helicobacter Pylori y linfoma gástrico. Prous Science. Barcelona. España. 1997: 59-63 . www.med.unne.edu.ar
- 10.- Juvenal Baena, Ana Martínez Peñuela, José Echeveste, Federico García Bragado, Iosu Sola, Gemma Toledo, Javier Pardo. Linfomas MALT gástricos. Evaluación de las alteraciones morfológicas asociadas de la mucosa gástrica. 2004 .VOL.34Nº2. jpardo@unav.es
- 11.- Dr. Alfredo Pablo Fernández Marty . Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina - N° 119 – Septiembre 2002.
- 12.- J. C. Rodríguez-Sanjuán, R. A. García, S. Trugeda, F. de la Torre, J. Llorca1 y M. Gómez-Fleitas. Indicaciones actuales para la cirugía en el linfoma gástrico. Madrid mar. 2006 v.98 n.3. edita@grupoaran.com.
- 13.- Goldman L, Ausiello D. Cecil Text book of Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2007:pp. 1408-1419.
- 14.- Quintero Carrión E. Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas Tumores gástricos 1997 Capítulo 14: 71 – 76
- 15.- Benítez1, A París2, R Saade3, F Obregón4, E García4, R Scorzza Q5 y E Nakhal6. Gastrectomía total con reconstrucción esófago-yeyuno anastomosis término-lateral por cáncer gástrico con máquina autosuturadora. Caracas jun 2004 .27 n.2.
- 16.- Bartlett D, Karpeh M, Filippa D, et al. Long-term follow –up after curative surgery for early gastric lymphoma. Ann Surg 1996; 223: 53-62.
- 17.- Koch P, Del Valle F, Berdel W, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma-results of the prospective german multicenter study GIT NHL 01/92. J Clin Onc 2001; 19: 3874-3883.