

CONTRIBUCION ESPECIAL

Linfoma Gástrico Primario

Fernando Barreda B.^a, Regina Gómez P.^b, Dolly Quispe L.^c, Juvenal Sánchez L.^d,
Juan Combe G.^e, Luis Casanova M.^f, Juan Celis Z.^g

RESUMEN

Introducción: El Linfoma Gástrico Primario es una entidad infrecuente dentro de las neoplasias que afectan el estómago. La histología del Linfoma Gástrico Primario es variada y adquiere connotación especial el Linfoma a células B de la zona marginal extranodal, por su potencial remisión con la antibioticoterapia.

Objetivos: Aprender las características clínicas de los pacientes con Linfoma Gástrico Primario, los hallazgos endoscópicos más relevantes, identificar los factores que influyen en la supervivencia y evaluar los efectos de la terapia.

Material y métodos: El presente estudio es de tipo observacional, analítico y de corte transversal, se realizó en 169 pacientes con diagnóstico histológico de Linfoma Gástrico que fueron atendidos en el Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú, desde Enero de 1995 a Diciembre del 2000. Para el estadiaje se utilizó el sistema Ann Arbor modificado por Musshoff y la histología de acuerdo a la clasificación REAL-WHO. El análisis estadístico incluyó el t de student y el chi cuadrado. La supervivencia fue consignada con las curvas de Kaplan Meier y los factores pronóstico con el test de regresión de Cox.

Resultados: La muestra es representativa de pacientes de la Costa Peruana. La edad promedio es 55 años, con discreta predominancia del sexo femenino (54.4%). Los signos y síntomas son inespecíficos. El estadio clínico I-II corresponde al 75% de los pacientes. El patrón endoscópico de lesiones ulceradas múltiples es característico del Linfoma Gástrico. El 71% de los pacientes con Linfoma a células B de la zona marginal extranodal tuvieron remisión completa de la enfermedad con antibioticoterapia (5/7). El tipo histológico del Linfoma Gástrico en los 169 pacientes fue el siguiente: Linfoma a células B grande difuso 137 pacientes, Linfoma a células B de la zona marginal extra nodal 16 pacientes, Linfoma a células T periférico 6 pacientes, Linfoma a células grandes T anaplásico 3 pacientes, Linfoma no determinado 3 pacientes, Linfoma a células del manto 2 pacientes, Linfoma a células T del adulto 1 paciente y Linfoma folicular 1 paciente. La supervivencia global a 36 meses fue de 61.34%, la supervivencia de acuerdo al tipo histológico fue del 92.31% para los Linfomas a células B de la zona marginal extranodal, del 62.21% para los Linfomas a células B grande difuso y del 29.63% para los Linfomas a células T. La supervivencia a 36 meses en pacientes con estadio clínico I-II que fueron tratados con quimioterapia fue del 82.16%, con cirugía fue del 71.89% y con cirugía más quimioterapia fue del 70.39%, mostrando los 3 grupos resultados semejantes (p: 0.6530). Los grupos catalogados de acuerdo al índice internacional, mostraron una clara diferencia entre ellos (p: 0.0000). El análisis univariado reveló que el Zubrod (p: 0.0000), el DHL (p: 0.0073), la remisión de la enfermedad (p: 0.0000), el estadio (p: 0.0000), el tratamiento (p: 0.0000), y la localización (p: 0.0000), tuvieron significancia estadística. El análisis multivariado mostró que en el modelo de regresión de Cox, la remisión (OR: 13.342, p: 0.0000), y la localización (OR: 2.375, p: 0.041), se encuentran dentro de la ecuación de dicha función.

Conclusiones: Las lesiones ulceradas múltiples son características del Linfoma Gástrico. Se demuestra remisión de enfermedad en el Linfoma a células B de la zona marginal extranodal con antibioticoterapia (5/7). La quimioterapia en pacientes con EC I-II, alcanza resultados de supervivencia semejantes a la cirugía y a la combinación de ambas. Se confirma la validez del índice internacional y se demuestra en el análisis multivariado que la remisión y la localización de la enfermedad tienen significancia estadística.

PALABRAS CLAVES: Linfoma, estómago, úlceras múltiples, endoscopia

^a Médico Asistente del Dpto. de Especialidades Médicas - Servicio de Gastroenterología - INEN

^b Médico Asistente del Servicio de Gastroenterología - Hospital General Santa Rosa

^c Médico en Rotación Externa - INEN

^d Jefe del Dpto. de Anatomía Patológica - INEN

^e Médico Asistente del Dpto. de Especialidades Médicas - Servicio de Gastroenterología - INEN

^f Jefe del Dpto. de Medicina Oncológica - INEN

^g Jefe del Dpto. de Abdomen - INEN

SUMMARY

Introduction: Primary Gastric Lymphoma is an uncommon malignancy among gastric malignancies. Histology of the Primary Gastric Lymphoma is varied and the extranodal marginal zone B-cells lymphoma is specially significant on account of its potential remission with antibiotic therapy.

Objectives: Observe the clinical characteristics of patients with Primary Gastric Lymphoma, assess the most relevant endoscopic findings, identify the factors that influence survival and evaluate the effects of therapy.

Materials and Methods: The study is an observational, analytical, cross evaluation including 169 patients with histological diagnosis of Gastric Lymphoma, treated at the National Institute for Neoplastic Diseases, Lima, Peru, from January 1995 to December 2000. Staging was based on the Ann Arbor system, modified by Musshoff and histology, on the REAL-WHO classification. The statistical analysis included the student-t and the chi-square tests. Survival data were entered using the Kaplan Meier curves and prognosis factors, using the Cox regression test.

Results: The sample represents patients from the Peruvian Coast, with a mean age of 55 years old and slight predominance of female patients (54.4%). Signs and symptoms are unspecific. Clinical stage I-II corresponds to 75% of the patients. The endoscopic pattern of multiple ulcerated lesions is characteristic of the Gastric Lymphoma. A total of 71% of the patients with extranodal marginal zone B-cells lymphoma showed total remission of the disease with antibiotic therapy (5/7). The histological type of the Gastric Lymphoma in the 169 patients was as follows: Large, diffuse, B-cells Lymphoma, 137 patients, extranodal marginal zone B-cells lymphoma, 16 patients, peripheral T-cell Lymphoma, 6 patients, anaplastic large T-cell Lymphoma, 3 patients, undetermined Lymphoma, 3 patients, mantle cell Lymphoma, 2 patients, adult T-cell Lymphoma, 1 patient and follicular Lymphoma, 1 patient. Global survival after 36 months was of 61.34%, survival according to the histological type was of 92.31% for extranodal marginal zone B-cells Lymphomas, 62.21% for large, diffuse B-cells Lymphomas and 29.63% for T-cell Lymphomas. Survival after 36 months in patients in clinical stage I-II treated with chemotherapy, was of 82.16%, with surgery, 71.89% and with surgery and chemotherapy, 70.39, with similar results in all three groups ($p: 0.6530$). The groups classified according to the international index, showed a clear difference between them ($p: 0.0000$). The univariate analysis revealed that Zubrod ($p: 0.0000$) IHL ($p: 0.0073$) disease remission ($p: 0.0000$) stage ($p: 0.0000$) treatment ($p: 0.0000$) and location ($p: 0.0000$) had statistical significance. Multivariate analysis showed that in the Cox regression model, remission (OR: 13,342, $p: 0.0000$) and location (OR: 2.375, $p: 0.041$) fall within the equation of such function.

Conclusions: The multiple ulcerated lesions are characteristic of the Gastric Lymphoma. Remission of the disease in the extranodal marginal zone B-cells Lymphoma is evidenced with the use of antibiotic therapy (5/7). Chemotherapy in patients with EC I-II achieves survival results similar to those treated with surgery and with a combination of both. Validity of the international index is confirmed and the multivariate analysis proved that remission and location of the disease have statistical significance.

KEY WORDS:

INTRODUCCIÓN

Los Linfomas son neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células nativas de los tejidos linfáticos, actualmente hay acuerdo en reconocer 03 categorías de neoplasias linfoideas: de células B, de células T y la enfermedad de Hodgkin (52). Las neoplasias de las células linfoides pueden presentarse clínicamente como leucemias, linfomas y mielomas; siendo los linfomas, los tumores sólidos de las células linfoideas (6).

La presentación usual de los Linfomas No Hodgkin, suele ser a manera de una linfadenopatía, sea localizada o generalizada. Sin embargo, alrededor de una tercera parte de los casos, puede estar primariamente localizada en otros lugares

donde haya tejido linfoideo, tales como, la región orofaríngea, el intestino, la médula ósea y la piel; de la misma manera, también puede ser encontrada en mucosas que habitualmente carecen del tejido linfoideo, pero que lo adquieren como consecuencia del compromiso inflamatorio ocasionado por antígenos dependientes de infecciones, tal como sucede con el *Helicobacter pylori* en el estómago (44).

Al referirnos específicamente al Linfoma Gástrico, en la literatura mundial prácticamente cada aspecto de esta entidad es controversial (78), empezando por la definición del llamado Linfoma Gástrico Primario, de la misma manera, el sistema de estadiaje empleado, así como la clasificación histológica utilizada, que han cambiado sucesivamente en los últimos años, estando entre las mayores controversias, las diferentes opciones terapéuticas administradas (4).

El Linfoma No Hodgkin del tracto gastrointestinal representa entre el 4 al 20% de todos los casos de Linfomas No Hodgkin, y es el lugar más frecuente de presentación extranodal (27, 71). La incidencia del Linfoma Gástrico No Hodgkin en Alemania es alrededor de 1 x 100,000 por año y globalmente los linfomas gástricos explican del 3 al 6% de todas las neoplasias malignas gástricas (59). En el INEN, sobre una serie de 7,445 pacientes con diagnóstico anatómo-patológico del estómago (evaluados entre 1,950-1,999), el Adenocarcinoma explica el 92.3% y el Linfoma Gástrico está presente en el 6.4%, siendo las otras neoplasias muy infrecuentes (79).

De acuerdo a una evaluación realizada en el Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani" (INEN), sobre 3,495 casos estudiados entre 1965-1992, se constató que los Linfomas Ganglionares representaban el 66% del total, y los Linfomas Extraganglionares el 34%, a su vez, dentro del grupo de Linfomas Extraganglionares, los Linfomas del Tracto Gastrointestinal, representaban el 38%, lo que equivalía a un universo de 458 pacientes, los mismos que expresados sobre el total de 3,495 pacientes, representaban alrededor del 13% (87). En otras palabras, aproximadamente uno de cada ocho pacientes diagnosticados de Linfoma y que acudieron al INEN en dicho periodo (1965-1992), eran portadores de Linfoma No Hodgkin del Tracto Gastrointestinal.

Las cifras en países occidentales revelan que, el Linfoma Gástrico es de presentación más frecuente que el Linfoma Intestinal (21, 22, 27, 31, 56), hay datos de países como Turquía, el Líbano y la India (23, 29, 48, 82), así como de otros países del tercer mundo o en vías de desarrollo (3), donde la presentación del Linfoma Intestinal, es más frecuente que la del Linfoma Gástrico. Lo que se ha objetivado con claridad en el Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas del Perú, sobre 458 casos de Linfoma del Tracto Digestivo, el Linfoma intestinal representa el 49.5% y el Linfoma Gástrico representa el 38.9%, más alejadamente el Linfoma de Colon con el 5.45%, el Linfoma de Recto con el 5.8% y el Linfoma de Ano con el 0.43% (87).

Según A. W. Allen (5), 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, agregando a los mismos 05 casos apreciados por el mismo. En 1952, Snoddy colectó de la literatura 474 casos y agregó a los mismos, 34 casos de su clínica, el mismo año. Crile, Hazard y Allen agregaron 19 casos. Todos los reportes eran acerca de Linfoma del Estómago y el término aplicado en aquella época de mediados del siglo pasado era de Linfosarcoma. A. W. Allen menciona que para considerar al Linfoma Gástrico como Primario, uno previamente debe saber que el Linfoma Maligno es una enfermedad usualmente generalizada y que sin embargo, como precisamente sucede en el Linfoma Gástrico, hay formas o estadios localizados, como se evidencia de la curación que sigue a la cirugía local.

La Organización Mundial de la Salud (WHO), presenta en el 2001, la publicación acerca de la "Patología y Genética de los Tumores de los Tejidos Linfoides y Hematopoyéticos", donde clasifican a dichos tumores basándose en los principios

definidos por la clasificación REAL publicada en 1994 (45). El Comité Clínico Consejero de la Organización Mundial de la Salud, evaluó considerar el aspecto de los grupos clínicos y decidió que separar las enfermedades de acuerdo al pronóstico, no era ni práctico ni necesario, por lo que la clasificación de la Organización Mundial de la Salud evita tales grupos. Por lo tanto, el planteamiento más práctico es agrupar a las células neoplásicas tipo T/NK y a las células B, de acuerdo a su más típica presentación clínica, esto es: predominantemente diseminadas, Leucémica, Linfomas extranodales primarios y Linfomas predominantemente nodales, lo que constituye evidentemente un cambio notable en el paradigma de la clasificación de los Linfomas.

En el Perú, existen muy pocos reportes acerca del Linfoma Gástrico y la presente investigación evalúa retrospectivamente un periodo de 5 años (1995-2000), en un intento por definir la historia natural de este grupo de linfomas, apreciar las características clínicas de los pacientes, los hallazgos endoscópicos más relevantes, identificar factores pronósticos, y evaluar los efectos de la terapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nosotros hemos definido a los pacientes con Linfoma Gástrico Primario, como aquellos en quienes el Linfoma estaba confinado o era claramente predominante dentro del estómago (8, 44, 56).

El presente estudio es de tipo observacional, analítico y de corte transversal, y se realizó en los pacientes con diagnóstico de Linfoma Gástrico que fueron atendidos en el Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú, desde enero de 1995 a diciembre del 2000; para determinar las características clínicas, endoscópicas, histopatológicas, de tratamiento y de sobrevida. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Pacientes con Diagnóstico de Linfoma Gástrico por patología, atendidos en el INEN durante el periodo de estudio, pacientes que no recibieron tratamiento anti-neoplásico previo y pacientes mayores de 14 años y de ambos sexos.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: Pacientes con diagnóstico de Linfoma Gástrico que recibieron tratamiento anti-neoplásico previo en otra institución y pacientes con diagnóstico presuntivo de Linfoma Gástrico o en quienes no se realizó biopsia. Fueron admitidos al estudio aquellos pacientes adultos quienes tuvieron el diagnóstico de Linfoma Gástrico, confirmado histológicamente, durante el periodo de 1995 a 2000.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando de manera descriptiva medidas de tendencia central (promedio y mediana), medidas de dispersión para los datos continuos (rango y desviación estándar), medidas por proporciones y porcentajes para los datos categóricos. Se han obtenido intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Luego, se han utilizado pruebas estadísticas para evaluar diferencias en prevalencia, en función de la edad, sexo, y de otros factores, mediante el t de Student y el Chi cuadrado. El análisis estadístico de la supervivencia fue realizado utilizando las curvas de supervivencia de

KaplanMeier, y los factores pronóstico significativos fueron evaluados a su vez con el test de regresión de Cox, con el que se obtuvo las variables significativas en la ecuación y el riesgo relativo, dentro del análisis multivariado.

Las siguientes variables fueron obtenidas de las historias clínicas revisadas: Historia del paciente, examen físico, parámetros de laboratorio, examen de endoscopia digestiva alta con biopsia confirmatoria en todos los pacientes, ecografía abdominal, radiografía de tórax, tomografía de abdomen y tórax, aspiración de médula ósea, en algunos pacientes se logró caracterizar el inmuno-fenotipo de la pieza operatoria o la biopsia gástrica. Las variables analizadas fueron las siguientes:

Edad y sexo, procedencia, características clínicas de los pacientes (síntomas y signos), localización, anatomía patológica, estadio clínico, DHL, Zubrod, patrón endoscópico y de localización del Linfoma Gástrico, presencia de *Helicobacter pylori*, características patológicas en los linfomas operados, índice pronóstico internacional, modalidades de tratamiento, remisión completa y parcial de enfermedad, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Los especímenes histológicos fueron clasificados de acuerdo a la Clasificación Real y la WHO (52, 53). Para el estadiaje se utilizó el Sistema de Clasificación de Ann Arbor (17) que divide en estadios I a IV, con la modificación de Musshoff (65) que asigna el estadio IIA cuando los nódulos linfáticos proximales al estómago son afectados, y estadio IIB cuando el tumor también infiltra los nódulos linfáticos distales. El estadiaje fue realizado por medio de la evaluación clínica, los métodos imagenológicos disponibles (ecografía o tomografía tórax-abdominal), y la biopsia de médula ósea. En los pacientes con laparotomía ciertamente, también fue realizado el estadiaje, y se efectuó la cirugía terapéutica o paliativa, según la consideración de los médicos tratantes.

La selección del tratamiento dependió de los criterios existentes en el departamento de cirugía y medicina en el momento del diagnóstico. Los pacientes fueron tratados con diferentes modalidades de resección quirúrgica y recibieron diferentes tipos de quimioterapia, así como algunos de ellos fueron tratados con regímenes de antibiótico terapia, sobre todo, para algunas variedades de Linfoma Gástrico tipo MALT. La remisión completa fue definida como la resolución de la evidencia clínica, radiológica, endoscópica y microscópica de la enfermedad con un mínimo de 4 semanas, otros grados de reducción tumoral fueron definidos como remisión parcial (24). La respuesta al tratamiento fue evaluada mediante el examen clínico y la endoscopia con múltiples biopsias, los exámenes imagenológicos disponibles fueron también usados. Se utilizó el índice pronóstico internacional (84), para estratificar los pacientes en cuatro grupos diferentes que a su vez tuvieron pronósticos diferenciados.

RESULTADOS

De acuerdo a la evaluación realizada, en el registro de historias clínicas del Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas en el período 1,995-2,000, se evaluaron los resultados sobre un total de 169 pacientes con diagnóstico final de Linfoma Gástrico Primario.

En la Tabla N°1, se aprecia que el promedio de edad de los pacientes con Linfoma Gástrico es de 54.8 años y la relación del sexo femenino respecto al masculino es de 1.19/1, el tiempo de enfermedad promedio es de 8.4 meses. Respecto al lugar de nacimiento, la mayoría de los pacientes proceden de la costa (66.8%), y de la sierra (31.4%); de la misma manera, respecto al lugar de procedencia, la inmensa mayoría de los pacientes provienen de la costa (84.6%), y en segundo término de la sierra (13%). Cuando se analiza la procedencia de los pacientes de la costa, Lima y Callao aportan el 57.4% del total de los pacientes, y es evidente que en la presente muestra de 169 pacientes, sólo se objetiva a dos pacientes nacidos en la selva y a cuatro procedentes de la misma.

TABLA 1. Características Epidemiológicas

n = 169	
Edad (años)	
< 60	97 (57.4)
>=60	72 (42.6)
Promedio	54.8
Sexo	
Femenino	92 (54.4)
Masculino	77 (45.6)
Tiempo de enfermedad (meses)	
Promedio	8.4
Lugar de nacimiento	
Costa	113 (66.8)
Sierra	53 (31.4)
Selva	2 (1.2)
Extranjero	1 (0.6)
Lima y Callao	43 (25.4)
Lugar de procedencia	
Costa	143 (84.6)
Sierra	22 (13.0)
Selva	4 (2.4)
Lima y Callao	97 (57.4)

En la Tabla N°2, se aprecia las características clínicas evaluadas en los 169 pacientes con Linfoma Gástrico. La triada de los llamados síntomas B no se manifiesta de manera característica y uniforme, presentando fiebre y sudoración menos del 9% de los pacientes, no siendo esta triada una sintomatología característica de esta enfermedad. La pérdida de peso promedio es de 11.12 Kg y lo presenta la mayoría de los pacientes (79.3%). Los síntomas más representativos son: el dolor abdominal tipo epigastralgia, la dispepsia, la llenura precoz, los vómitos y la hiporexia. En menor frecuencia de presentación están el dolor abdominal difuso, la astenia, la disfagia, la diarrea y escasamente la pirosis y la cefalea. Dentro de los signos, aquellos que tuvieron mayor frecuencia de presentación fueron: la presencia de tumor abdominal (31.4%), y de melena (30.8%), además de hematemesis (10.7%). El

tumor abdominal estuvo presente en tres de dieciséis pacientes con Maltoma y en uno de cada tres pacientes con Linfoma no MALT, siendo este el signo más frecuente de presentación. Otros signos importantes en orden decreciente fueron: las adenopatías periféricas, el edema, la caquexia, la ictericia, la hepatomegalia, la ascitis y la esplenomegalia, entre otros.

TABLA 2. Características Clínicas

n = 169	
Síntomas B	
Pérdida de peso	134 (79.3)
Fiebre	15 (8.9)
Sudoración	5 (3.1)
Pérdida de peso - Kg	n = 76
Promedio	11.12
Síntomas	
Epigastralgia	131 (80.4)
Dispepsia	114 (69.9)
Llenura precoz	101 (62.0)
Vómitos	69 (42.3)
Hiporexia	34 (20.9)
Dolor abdominal	32 (19.6)
Astenia	21 (12.9)
Disfagia	16 (9.8)
Diarrea	10 (6.1)
Pirosis	4 (2.5)
Cefalea	2 (1.2)
Signos	
Tumor abdominal	53 (31.4)
Melena	52 (30.8)
Hematemesis	18 (10.7)
Adenopatías periféricas	14 (8.3)
Edema	13 (7.7)
Caquexia	13 (7.7)
Ictericia	6 (3.6)
Hepatomegalia	6 (3.6)
Ascitis	4 (2.4)
Esplenomegalia	4 (2.4)
Ganglio de Virchow	3 (1.8)
Entero/rectorragia	3 (1.8)
Hipertrofia amigdalina	1 (0.6)

En la Tabla N°3, se reporta los resultados de exámenes de laboratorio practicados en los 169 pacientes con Linfoma Gástrico. Hay que precisar que en cada acápite de los diferentes análisis se consigna el número de pacientes en quienes se realizaron los exámenes. Respecto al DHL, en los 115 pacientes a los cuales se les practicó dicho análisis, prácticamente la mitad tenía un DHL normal y la otra mitad un DHL elevado. Cuando se aprecia la cifra de leucocitos, la mayoría de los pacientes presentan cifras dentro del rango de

normalidad respecto a la leucopenia (138/18). Las cifras de hemoglobina revelan anemia leve en 158 pacientes evaluados, con un promedio de 10.8 g/dl. El grupo sanguíneo predominante en 110 pacientes evaluados fue el O+ (78.2%), seguidos del A+ (10%), y del B+ (7.3%), siendo los otros grupos más bien infrecuentes. Cuando se analiza la presencia de hipoalbuminemia, en 142 pacientes estudiados al respecto, el 62.7% de los pacientes con Linfoma Gástrico presentan cifras bajas de albúmina, con un promedio de 3.47 g/L (rango normal de 3.8 - 5.0). De la misma manera, la hipoproteinemia se presentó en la mayoría de los pacientes (66.2%), con un promedio de 6.13 g/L (rango normal de 6.7 - 8.7).

TABLA 3. Exámenes de Laboratorio

n = 169		
DHL		
Normal	120-240 U/L	59 (51.3)
Elevado	>240 U/L	56 (48.7)
LEUCOCITOS		
Leucopenia	< 4,5 x 10 ⁹ /L	18 (11.5)
Normal	4,5-10 x 10 ⁹ /L	138 (88.5)
HEMOGLOBINA		
Anemia	H<13, M<11	99 (62.7)
Normal	H:13-18 g/dl M:11-16 g/dl	59 (37.3)
Promedio		10.80
GRUPO SANGUÍNEO		
O +		86 (78.2)
A +		11 (10.0)
B +		8 (7.3)
O -		3 (2.7)
A -		1 (0.9)
AB +		1 (0.9)
ALBÚMINA		
Hipoalbuminemia	<3.8 g/L	89 (62.7)
Normal	3.8-5.0 g/L	53 (37.3)
Promedio		3.47
PROTEÍNAS TOTALES		
Hipoproteinemia	<6.7 g/L	94 (66.2)
Normal	6.7-8.7 g/L	48 (33.8)
Promedio		6.13

En la Tabla N°4, se evalúa el estadio clínico de los pacientes con Linfoma Gástrico y se puede apreciar con claridad que la mayoría de los pacientes tienen una enfermedad localizada en abdomen o que pertenecen a los estadios I - II (76.5% de los pacientes), respecto a los pacientes que tienen una enfermedad con compromiso a distancia o estadios III - IV (23.5%), lo que significa que aproximadamente 1 de cada 4 pacientes con Linfoma Gástrico en la presente casuística tiene enfermedad a distancia.

	n = 169
ESTADIO CLÍNICO	n = 166
I	64 (38.6)
II A	17 (10.2)
II B	46 (27.7)
III	10 (6.0)
IV	29 (17.5)

En la Tabla N°5, se analizan las características endoscópicas de los pacientes con Linfoma Gástrico. El patrón endoscópico se ha dividido en tres partes respecto al

	n = 169
PATRÓN ENDOSCÓPICO	
Linfoma	37 (21.9)
Borrmann	130 (76.9)
Early	2 (1.2)
Linfoma	n = 37
Úlceras múltiples	25 (67.6)
Gastritis erosiva	7 (18.9)
Úlcera gástrica única	2 (5.4)
Múltiples lesiones nodulares	3 (8.1)
Borrmann	n = 130
I (Tipo I)	2 (1.5)
II (Tipo II)	9 (6.9)
III (Tipo III)	65 (50.0)
IV (Tipo IV)	10 (7.7)
No clasificable (V)	44 (33.8)
Early	n = 2
II c	1 (50.0)
II a + II c	1 (50.0)
LOCALIZACIÓN	n = 169
Todo	23 (13.6)
Fondo	4 (2.4)
Cuerpo + fondo (polo sup.)	20 (11.8)
Cuerpo	31 (18.3)
Cuerpo + antro (polo inf.)	72 (42.6)
Antro	19 (11.2)
EXTENSIÓN	n = 169
No Extensión	151 (89.3)
Extensión	18 (10.7)
Esófago	n = 10
Todo	2 (20.0)
Polo Superior	8 (80.0)
Duodeno	n = 8
Todo	4 (50.0)
Polo Inferior	4 (50.0)
HP	n = 77
Positivo	48 (62.3)
Negativo	29 (37.7)

diagnóstico al ingreso de los pacientes, esto es: diagnóstico de Linfoma Gástrico, diagnóstico de cáncer gástrico avanzado tipo Borrmann y diagnóstico de cáncer gástrico temprano o early. Se identifica claramente que la predominancia de los pacientes con Linfoma Gástrico, pertenecen al denominado cáncer avanzado tipo Borrmann (76.9%). De la misma manera, el patrón endoscópico correspondiente al Linfoma Gástrico corresponde aproximadamente a 1 de cada 5 pacientes diagnosticados y el aspecto del tipo early fue identificado sólo en 2 casos. El patrón endoscópico del Linfoma a su vez fue dividido de la siguiente manera: úlceras múltiples, gastritis erosiva, úlcera gástrica y lesiones nodulares. Las úlceras múltiples son las más frecuentes dentro del presente patrón endoscópico (67.7%), y probablemente sean las lesiones más representativas de esta entidad para hacer con certeza un diagnóstico precoz de la misma.

Quando se analiza el aspecto del Linfoma Gástrico diagnosticado al ingreso como cáncer gástrico avanzado tipo Borrmann, el aspecto de neoplasia maligna tipo Borrmann III, es el más frecuente con el 50% de los casos, seguido del tipo No Clasificable (tipo V, según la denominación Japonesa), con el 33.8% de los mismos. El aspecto del cáncer gástrico tipo Early o Temprano para el Linfoma Gástrico, incluyó en la presente serie a dos pacientes, ambos con lesiones básicamente deprimidas tipo IIC (mixta una de ellas). La localización del Linfoma Gástrico es más frecuente en el cuerpo, sea de manera individual (18.3%), o de manera combinada, tanto en la forma del polo superior (11.8%), como del polo inferior (42.6%), respectivamente. A fin de encontrar la localización que con mayor frecuencia se encuentra en el Linfoma Gástrico, hemos reunido a todos los pacientes que tienen más de una localización con los que tienen una sola, siendo la probabilidad de compromiso del cuerpo respecto al antro de 123/91. El compromiso de todo el estómago alcanza el 13.6% y el compromiso exclusivamente del antro, llega al 11.2%. La extensión de la enfermedad a esófago se da en 10 pacientes y a duodeno en 8 pacientes, no teniendo dicha característica la mayoría de los pacientes que representaron el 89.3%. Finalmente, de los 77 pacientes evaluados en búsqueda de *Helicobacter pylori*, se encontró positividad en el 62.3%, siendo negativos para *Helicobacter pylori* el 37.7% de los pacientes.

En la Tabla N°6, se puede apreciar que la variedad histológica del Linfoma Gástrico más frecuente es el Linfoma a células B grande difuso, grupo en el cual algo más de la mitad de los casos ha tenido estudio complementario con inmunofenotipo. El segundo grupo de Linfomas Gástricos de la presente serie corresponde a los Linfomas a células B de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT), de los cuales 15/16 han tenido confirmación con inmunofenotipo. Otro grupo de Linfomas como son los Linfomas a células T periférico, a células grandes T anaplásico y a células T del adulto, han tenido en todos los casos evaluación con inmunofenotipo. En menor proporción se encuentran los Linfomas a células del manto, el Linfoma folicular y los Linfomas no determinados.

En la Tabla N°7, se realiza un análisis comparativo con una serie de Chile que recolecta 132 pacientes de diferentes centros en 23 años (1980 - 2003), lo que nos sirve como elemento de contraste para la presente serie de nuestro instituto con 169 pacientes en 5 años (1,995- 2,000).

TABLA 6. Estudio Anátomo-Patológico

TIPO HISTOLÓGICO	*AP REAL/WHO** n=169	CON INMUNOFENOTIPO
Linfoma a células B grande difuso	137	70
Linfoma a células B de la zona marginal extranodal (Linfoma-MALT)	16	15
Linfoma a células T periférico	6	6
Linfoma a células grandes T anaplásico	3	3
Linfoma no determinado	3	
Linfoma a células del manto	2	2
Linfoma a células T del adulto	1	1
Linfoma folicular	1	1

* REAL: Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Harald Stein et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994, 84 (5), 1361-1392.

** WHO: Nancy Lee Harris. Mature B-cell neoplasm.WHO histological classification of mature B-cell neoplasm.Pathology & Genetics.Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.World Health Organization Classification of Tumours. Edited by Elaine S. Jaffe, Nancy Lee Harris, Harald Stein, James W. Vardiman. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon 2001.Chapter 6: 119-187.

TABLA 7. Características Endoscópicas del Linfoma Gástrico: Tabla Comparativa

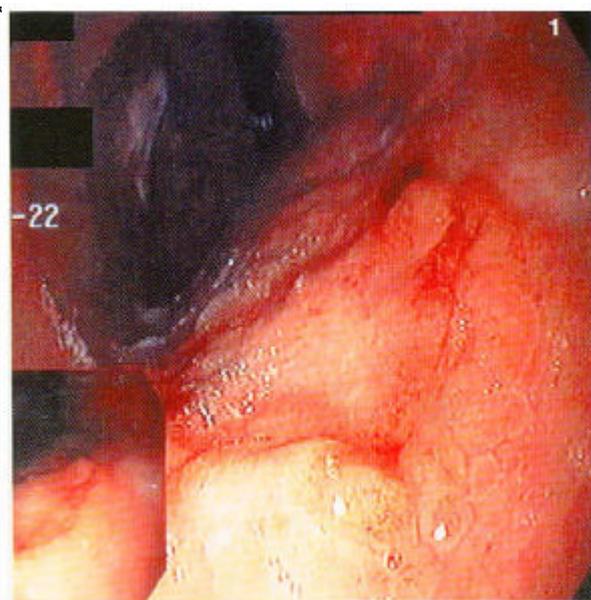
	INEN Perú n = 169	Universidad de Chile* n = 132
PATRÓN ENDOSCÓPICO		
Linfoma	37 (21.9)	73 (55.30)
Borrmann	130 (76.9)	47 (35.61)
Early	2 (1.2)	11 (8.33)
Otros		1 (0.76)
Linfoma	n = 37	n=73
Úlceras múltiples	25 (67.6)	66 (90.41)
Gastritis erosiva	7 (18.9)	1 (1.37)
Úlcera gástrica única	2 (5.4)	4 (5.48)
Múltiples lesiones nodulares	3 (8.1)	2 (2.74)
Borrmann	n = 130	n=47
I	2 (1.5)	1 (2.13)
II	9 (6.9)	11 (23.40)
III	65 (50.0)	15 (31.91)
IV	10 (7.7)	10 (21.28)
No clasificable	44 (33.8)	10 (21.28)
Early	n = 2	n=11
II c	1 (50.0)	3 (27.27)
II a + II c	1 (50.0)	8 (72.73)
Otros		n=1
Lelomioma		1(100.00)

* Llorens Pedro. Diagnóstico Endoscópico del Linfoma Gástrico Primario con especial referencia al tipo MALT. Estudio realizado entre 1980-2003

Lo primero que vale la pena resaltar es el idioma común empleado en la terminología de ambas casuísticas (46). En general, la serie de Chile, tiene aproximadamente la mitad de sus pacientes catalogados como Linfoma Gástrico, respecto a nuestra serie en la cual 1 de cada 5 pacientes tiene dicho diagnóstico. En el INEN el Linfoma Gástrico es catalogado como cáncer gástrico avanzado tipo Borrmann en el 76.9% respecto a la serie de la Universidad de Chile, con el 35.61%, estando en ambas series el aspecto del cáncer gástrico temprano tipo early en menos del 10% de los casos. Es de remarcar que cuando se refiere al diagnóstico endoscópico del Linfoma Gástrico, la característica predominante en ambas series es la forma de presentación de úlceras múltiples (67.6% en el INEN

y 90.41% en la serie chilena). La variedad del aspecto endoscópico tipo cáncer gástrico avanzado no clasificable corresponde al 33.8% en nuestra serie y al 21.8% en el país del sur, siendo la más frecuente en el INEN la forma de cáncer gástrico tipo Borrmann III con el 50% de los casos y en la serie de la Universidad de Chile, 1 de cada 3 pacientes presentan dicha variedad. Si bien los casos del Linfoma Gástrico con aspecto endoscópico de cáncer gástrico temprano tipo early son infrecuentes, ambas series revelan la predominancia de la variedad deprimida tipo IIC.

Se consignan fotos representativas del Linfoma Gástrico en composiciones de la Foto 1 a la Foto 7.



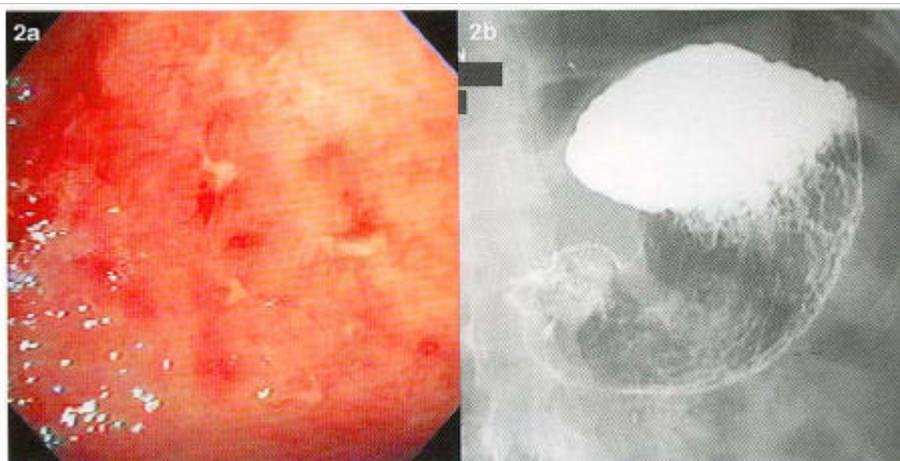
ENDOSCOPIA DEL MALTOMA

Foto 1. Lesión catalogada originalmente como un cáncer gástrico temprano tipo II-C, localizada hacia la cara posterior y curvatura mayor, se identifica zona de depresión o ulceración superficial, a manera de "carcomido", recubierta parcialmente con moco, con bordes irregulares discretamente elevados. La histología fue concluyente para Maltoma con *Helicobacter pylori* positivo.

ENDOSCOPIA Y RADIOGRAFÍA DEL LINFOMA GÁSTRICO

Fotos 2a, 2b. La endoscopia reveló un compromiso desde la incisura angularis hasta el píloro, a través de la curvatura menor y ambas caras, mostrando diversas lesiones ulceradas superficiales, erosionadas, serpiginosas, cierta rigidez de la pared a este nivel. La consistencia de la mucosa estuvo incrementada a la toma de las muestras.

La radiografía a doble contraste de la misma lesión, muestra un patrón anormal a nivel del antro, el cual presenta un aspecto de "empedrado", con rigidez de la curvatura menor, incluyendo la incisura angularis. El AP quirúrgico fue de un Linfoma histiocítico difuso.

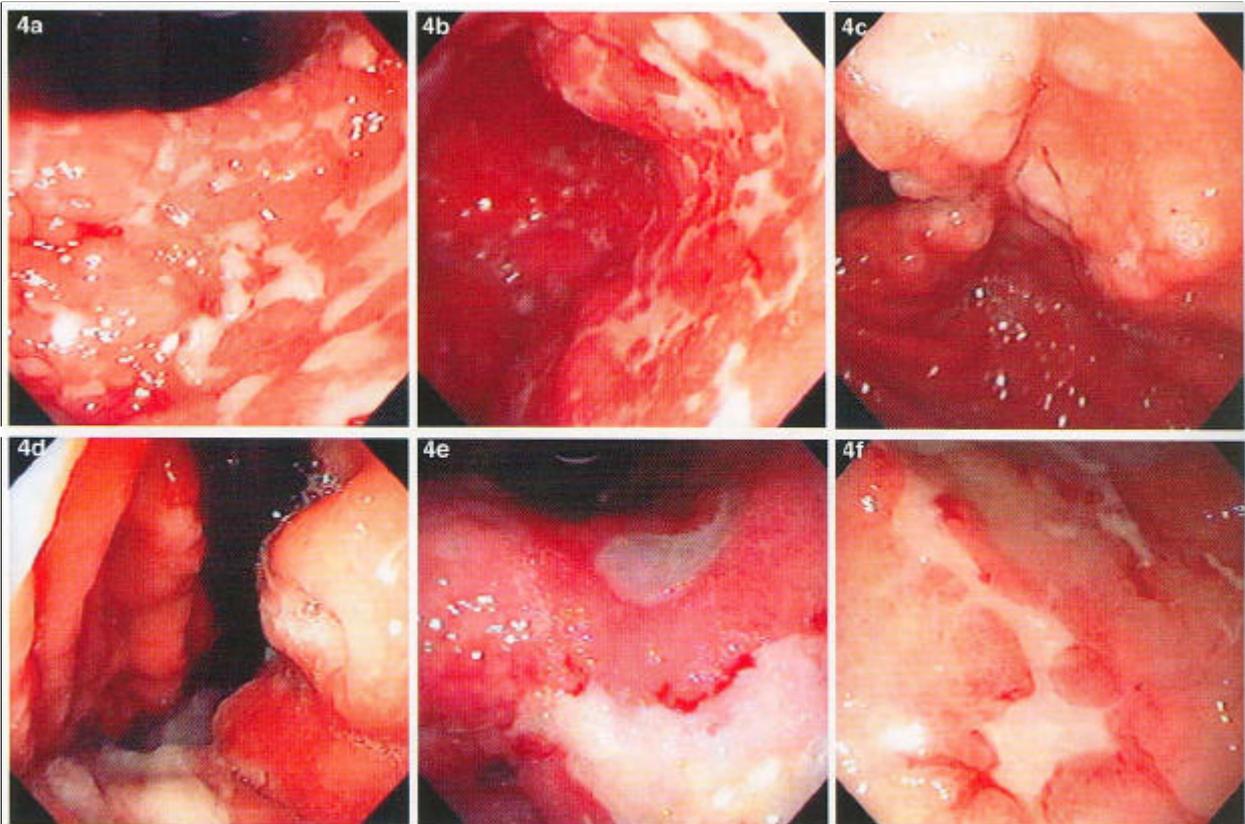




PIEZA QUIRÚRGICA DEL LINFOMA GÁSTRICO

Foto 3. En la cara anterior y curvatura mayor antral, se aprecia lesión ulcerada de 25mm de diámetro, de bordes irregulares, edematosos y congestivos. Dicha lesión se halla aparentemente unida por un pliegue de aspecto hipertrófico con otra lesión ulcerada de 15mm, de bordes irregulares, algunos con aspecto en "palillo de tambor", siendo la infiltración de ambas hasta la muscular propia, con ganglios negativos (0/52). La histología reveló un Linfoma Maligno histiocítico difuso, con zonas de tipo Ki-1 anaplásico-indiferenciado, positivo parcial "T", CD30+, CD15-, EMA-, y mucosa circundante con metaplasia intestinal completa.

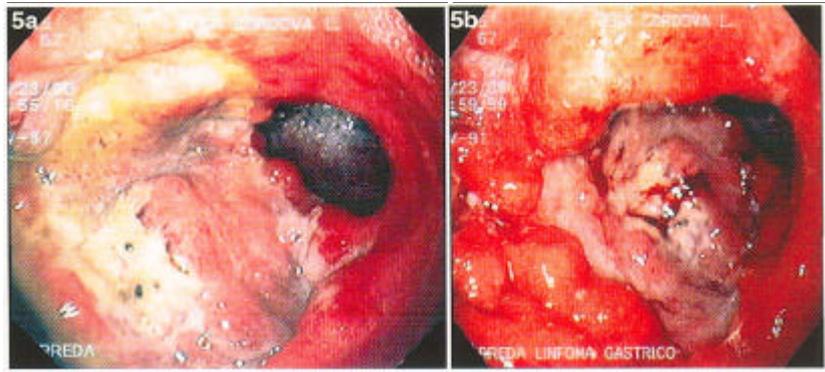
LESIONES CARACTERÍSTICAS DEL LINFOMA GÁSTRICO



Fotos 4(a,b,c,d,e,f). Lesiones ulceradas múltiples, anfractuosas, de aspecto geográfico, algunas serpentiginosas, estrelladas, de base limpia y bordes poco prominentes, otras de aspecto crateriforme, umbilicadas y pequeñas lesiones en sacabocado.

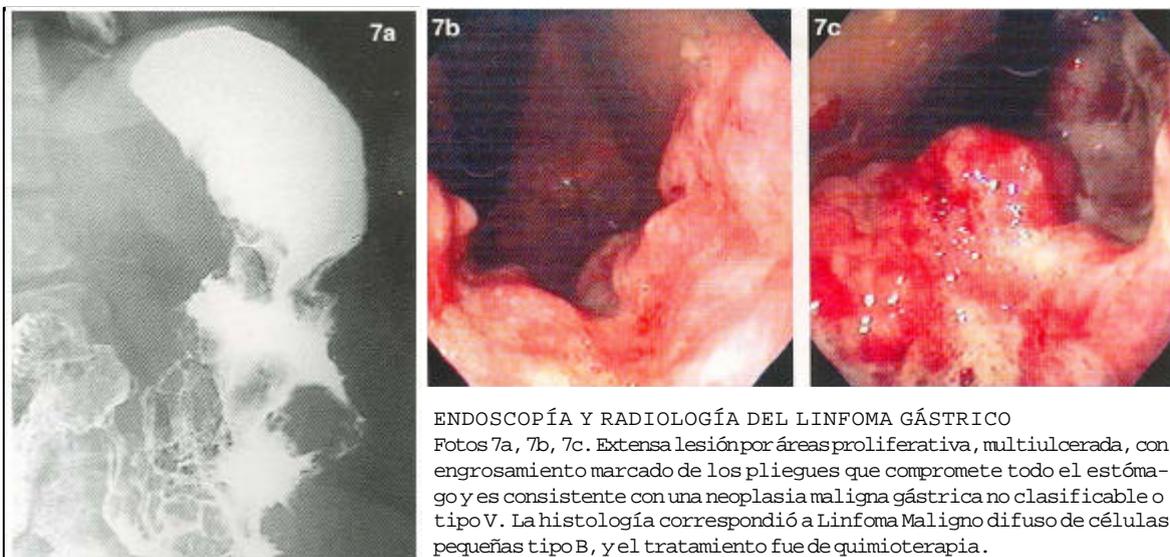
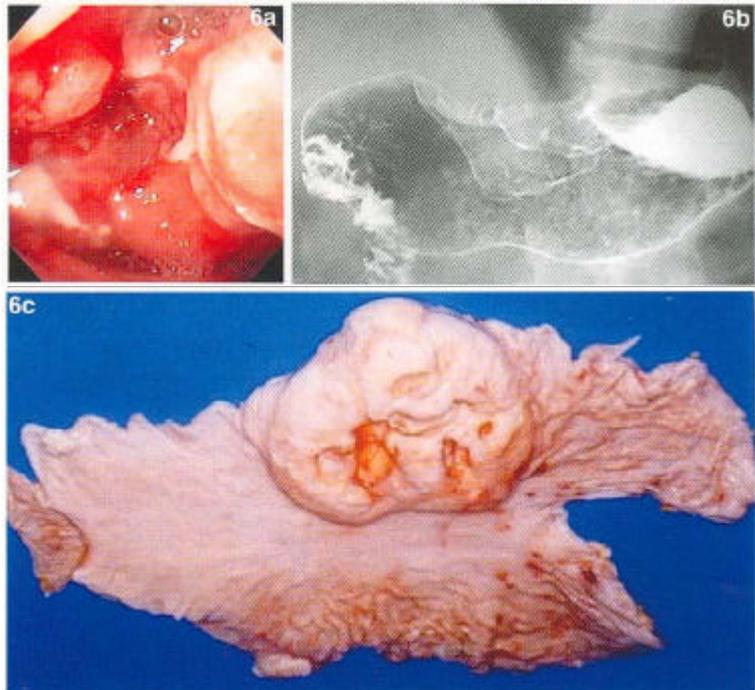
ENDOSCOPIA DEL LINFOMA GÁSTRICO

Fotos 5a, 5b. Se identifica en el tercio distal corporal, comprometiendo el antro proximal, en la curvatura mayor y ambas caras, una lesión ulcerada de bordes algo prominentes, circunscrita, de 5 x 7 cms de diámetro, con aspecto macroscópico consistente con un NM gástrico tipo Borrmann II y cuya histología reveló, un Linfoma Maligno de células B difuso. El esquema terapéutico utilizado fue de quimioterapia.



ENDOSCOPIA, RADIOLOGÍA Y PIEZA QUIRÚRGICA DEL LINFOMA GÁSTRICO

Fotos 6a, 6b, 6c. Extensa lesión tumoral corporal a predominio de la cara anterior y curvatura menor, de los dos tercios proximales, abomba y estenosa la luz, es multiulcerada. La histología corresponde a Linfoma Maligno a células grandes tipo B, difuso, se extiende hasta la serosa y compromete 20/79 ganglios. Fue operado y recibió QT adyuvante.



ENDOSCOPIA Y RADIOLOGÍA DEL LINFOMA GÁSTRICO

Fotos 7a, 7b, 7c. Extensa lesión por áreas proliferativa, multiulcerada, con engrosamiento marcado de los pliegues que compromete todo el estómago y es consistente con una neoplasia maligna gástrica no clasificable o tipo V. La histología correspondió a Linfoma Maligno difuso de células pequeñas tipo B, y el tratamiento fue de quimioterapia.

TABLA 8. Esquema Terapéutico de acuerdo al Estadio Clínico: Quimioterapia

ESTADIO CLÍNICO	QUIMIOTERAPIA			TOTAL
	CHOP	CHOP+ESHAP	CVP	
I	26 (27.4)			26 (24.3)
IIA	11 (11.6)			11 (10.3)
IIB	33 (34.7)	2 (22.2)	1 (33.3)	36 (33.6)
III	5 (5.3)	3 (33.3)	1 (33.3)	9 (8.4)
IV	20 (21.1)	4 (44.4)	1 (33.3)	25 (23.4)
TOTAL	95 (100.0)	9 (100.0)	3 (100.0)	107 (100.0)

En la Tabla N°8, cuando se analiza el esquema terapéutico de acuerdo al estadio clínico con relación a la quimioterapia, se puede apreciar con claridad que para la enfermedad localizada en el estadio clínico tipo I y IIA, el único esquema utilizado fue el de CHOP, sin embargo para el estadio IIB y con mayor frecuencia para los estadios III y IV, además del

esquema de CHOP, se manejaron los pacientes con las combinaciones de CHOP + ESHAP, así como en algunos pacientes se utilizó el esquema CVP. Esto refleja la buena respuesta en este grupo de pacientes seleccionados de Linfoma Gástrico con estadios clínicos I y IIA, bajo el esquema de tratamiento quimioterápico con CHOP.

TABLA 9. Esquema Terapéutico de acuerdo al Estadio Clínico: Tratamiento Quirúrgico

CIRUGÍA	ESTADIO CLÍNICO					Subtotal
	I	IIA	IIB	III	IV	
Gastrectomía Total						n=21
D1			2	1	1	4
D2	8	4	5			17
Gastrectomía Subtotal						n=29
D2	20	3	6			29
Laparotomía Exploratoria						n=1
D2			1			1
Subtotal	28	7	14	1	1	51

En la Tabla N°9, cuando se analiza el manejo quirúrgico en los pacientes con Linfoma Gástrico de acuerdo a los estadios clínicos, se puede precisar que el manejo quirúrgico está reservado casi exclusivamente para los estadios clínicos I y II, siendo una excepción a la regla el manejo quirúrgico para los estadios clínicos III y IV con un paciente para cada estadio. En el caso del paciente con tratamiento quirúrgico de gastrectomía total para el estadio clínico IV, se trató de un paciente varón de 24 años con Linfoma Gástrico primario tipo T, con hemorragia digestiva recurrente que no respondió al tratamiento endoscópico repetido con argón plasma, inyección de adrenalina y solución salina y finalmente tampoco respondió a la inyección de alcohol absoluto. El otro caso, se trata de una paciente mujer de 60 años con estadio clínico III con Linfoma Gástrico primario a células B grande difuso, fue manejada con terapia combinada de gastrectomía total y CHOP, con buenos resultados, actualmente la paciente está viva y sin enfermedad.

En la Tabla N°10, se aprecia el análisis univariado de los factores que influyen la supervivencia en los pacientes con Linfoma Gástrico. Es de resaltar que los grupos son diferentes de acuerdo al factor evaluado, puesto que por ejemplo, no todos los pacientes tuvieron prueba de DHL, de la misma manera los esquemas terapéuticos fueron diferentes y no todos los pacientes recibieron o completaron los mismos. Los factores que tuvieron

significancia estadística fueron los siguientes: el subtipo, el DHL, la remisión, el grado, el estadio clínico, el tratamiento y la localización. En el presente grupo, ni la edad ni el aspecto endoscópico tuvieron significancia estadística. El estadio clínico fue analizado agrupando el I-II versus el III-IV, de la misma manera, el grado fue analizado agrupando básicamente a los Linfomas MALT con relación a los Linfomas a células B, grande difuso.

En la Tabla N°11, se aprecia los resultados del análisis multivariado con el test de regresión de Cox, luego de haber ingresado todos aquellos factores que influyen la supervivencia de los 169 pacientes con Linfoma Gástrico de nuestro estudio, podemos observar que sólo dos variables tienen significancia cuando se utiliza el modelo de regresión de Cox, estos son: la variable de la remisión y la variable de la localización, que tienen una alta significancia estadística y se encuentran dentro de la ecuación de dicha función. De ambos valores, la remisión tiene un OR de 13.342, lo que significa que el riesgo de fallecer por enfermedad cuando no hay remisión de la misma, es 13 veces mayor respecto a aquellos pacientes que si presentan remisión de la enfermedad. De la misma manera, en la localización el OR es de 2.375, esto quiere decir que el riesgo de fallecer por la enfermedad es el doble para aquellos pacientes que presentan localización en el polo superior gástrico respecto al resto de localizaciones.

TABLA 10. Factores que Influyen la Supervivencia en 169 Pacientes Tratados y Seguidos con Linfoma Gástrico.

	Casos	Sobrevida 3 yr	Promedio	Intervalo CI 95%	Error St.	Log Ran	p
EDAD	n = 169						
<60	97	64.68	57.14	48.56 - 65.73	4.38	0.27	0.6061
	72	55.8	693.43	528.13 - 858.73	84.34		
ZUBROD	n = 169						
Normal	129	70.85	855.07	741.88 - 968.25	57.75	23.63	0.0000
Elevado	40	29.99	28.13	15.67 - 40.60	6.36		
DHL	n = 127						
Normal	76	73.85	69.12	59.81 - 78.43	4.75	7.19	0.0073
Elevado	51	50.07	622.3	439.66 - 804.95	93.19		
REMISIÓN	n = 142						
Completa	78	93.94	1133.08	1042.41 - 1223.75	46.26	81.34	0.0000
Parcial	6	80.0	14.84	11.27 - 18.40	1.82		
No remisión	58	23.35	23.03	13.59	32.48		
GRADO	n = 153						
Linfoma MALT	16	92.31	78.15	66.93 - 89.36	5.72	4.34	0.0373
Linfoma B Difuso *	137	62.21	748.88	631.97 - 865.78	59.65		
ESTADIO	n = 166						
I, IIA, IIB	127	71.54	861.82	745.84 - 977.79	59.17	21.13	0.0000
III y IV	39	32.25	31.89	19.40 - 44.39	6.38		
TRATAMIENTO	n = 142						
ATB	5	100.00				50.81	0.0000
Quimioterapia							
Completa	32	85.66	1061.74	900.94 - 1222.53	82.04		
Incompleta	28	36.15	34.82	18.36 - 51.28	8.40		
Cirugía							
Curativa	19	87.50	70.58	56.59 - 84.57	7.14		
Paliativa	7	0	3.09	1.70 - 4.48	0.71		
Qt + Qx							
Completa	19	88.82	83.91	71.57 - 96.24	6.29		
Incompleta	31	42.55	34.48	21.50 - 47.46	6.62		
R	1	100.00					
ENDOSCOPIA	n = 169						
Linfoma+Early	39	73.54	63.40	51.57 - 75.24	6.04	2.6	0.1067
Borrmann+Tipo V	130	57.43	689.43	567.37 - 811.49	62.27		
LOCALIZACIÓN	n = 169						
Todo	23	39.39	37.33	19.71 - 54.95	8.99	35.00	0.0000
Fondo	4	66.67	28.5	13.88 - 43.12	7.46		
Polo Superior	20	23.33	9.94	5.26 - 14.63	2.39		
Polo Inferior	72	68.11	63.09	51.98 - 74.19	5.67		
Cuerpo	31	68.46	849.81	623.01 - 1076.61	115.71		
Antro	19	100.00					

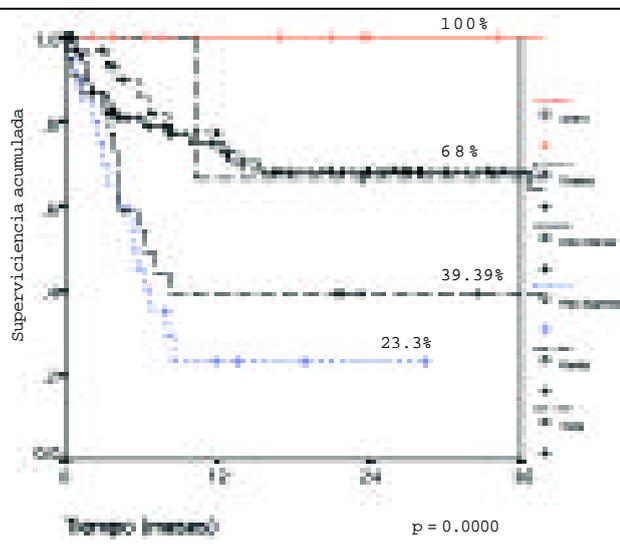
* Linfoma a células B grande, difuso

TABLA 11. Variables Significativas dentro de la Evaluación del Análisis Multivariado.

Variable	Categoría	n	p	IC 95%	OR
Remisión	1= Remisión Completa	60	0.000	4.414 - 40.333	13.342
	2= No Remisión	44			
Localización	1= Polo Superior	12	0.041	1.037 - 5.441	2.375
	2= Otras Localizaciones	92			
Estadio	1= I, IIA, IIB	84	NS		
	2= III, IV	20			
Anatomía Patológica	1= B Grande Difuso	95	NS		
	2= Maltoma	9			
DHL	1= Normal	63	NS		
	2= Elevado	41			
Zubrod	1= Normal	82	NS		
	2= Elevado	22			
Patrón Endoscópico	1= Borrmann	82	NS		
	2= Linfoma	22			
Edad	1= <60	57	NS		
		47			

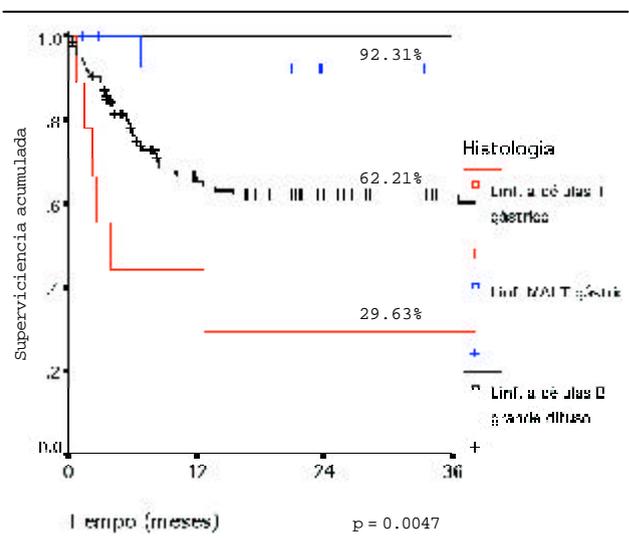
En el Gráfico Nº1, se puede apreciar la relación de la supervivencia acumulada y el tiempo en meses respecto a la localización de la neoplasia en el estómago y lo primero que sobresale es el hecho de que los pacientes con Linfoma en antro tienen una mejor sobrevida respecto a aquellos pacientes cuya localización está referida al polo superior gástrico (área cardial, fondo y cuerpo proximal), lo que semuestra en el gráfico con curvas en ambos extremos, también se ve que la localización en todo el estómago tiene una baja supervivencia, bastante cercana y paralela al polo superior; de otro lado, la localización de la lesión en el cuerpo y en el polo inferior (cuerpo + antro), tienen ambas una supervivencia a 3 años semejante y por encima del 60%, expresando todas estas curvas una clara significancia estadística de $p=0.0000$.

Gráfico Nº 1
SOBREVIDA POR LOCALIZACIÓN



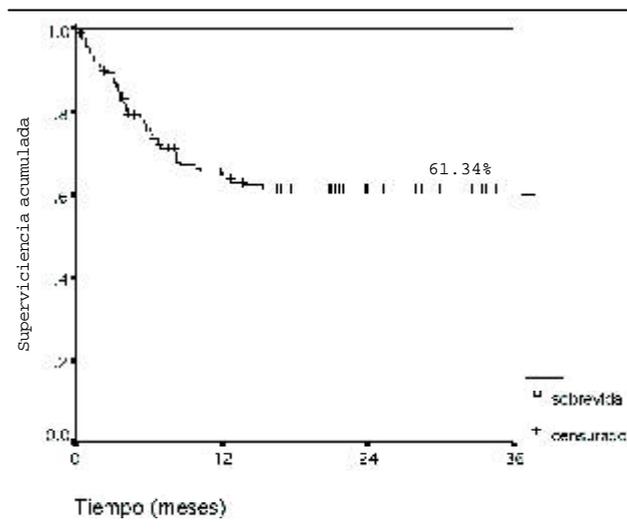
En el Gráfico Nº 2, se agrupa a los pacientes con Linfomas a células B grande difuso, a los Maltomas Gástricos y a los pacientes con Linfoma a células T (anaplásicos, periféricos y del adulto), y cuando se les compara, se obtiene una clara diferencia en cuanto a supervivencia, con el mejor pronóstico para los Maltomas con más del 90% de sobrevida a 3 años, y como contrapartida, con el más bajo índice de supervivencia están los Linfomas a células T con el 30%, y el grupo de Linfomas a células B grande difuso, que es el grupo mayoritario, tiene una sobrevida mayor del 60%, expresando las curvas del gráfico una significancia estadística de $p=0.0047$.

Gráfico Nº 2
SUPERVIVENCIA SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO



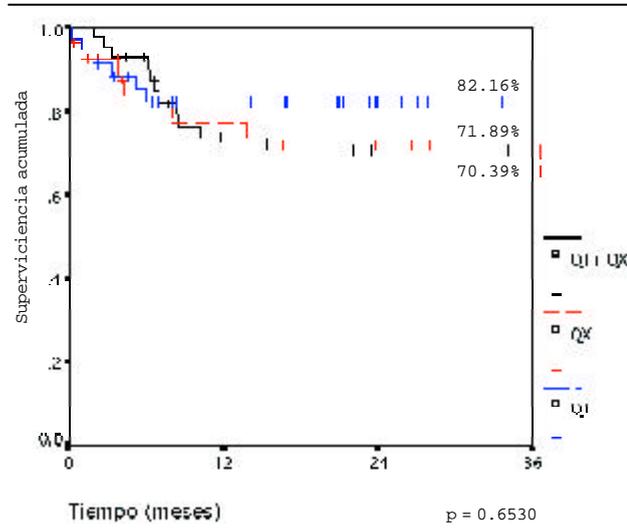
En el Gráfico Nº 3, se consigna la supervivencia global de los 169 pacientes con diagnóstico de Linfoma Gástrico tratados en el INEN en el periodo 1,995-2,000 con un seguimiento a 3 años, el cual es del 61.34%.

Gráfico Nº 3
SOBREVIDA GLOBAL



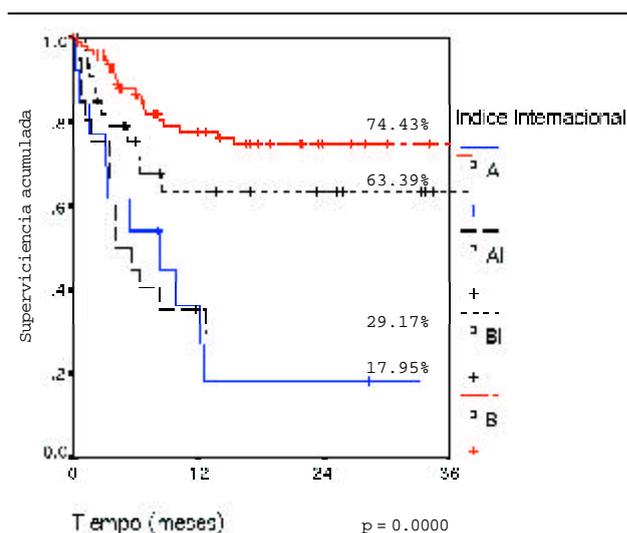
En el Gráfico Nº 4, se aprecia la supervivencia acumulada a 36 meses, en aquellos pacientes con estadio clínico I y II de acuerdo al tipo de tratamiento recibido. Los pacientes que recibieron sólo quimioterapia, tuvieron una supervivencia a 3 años de 82.16%, los que recibieron sólo tratamiento quirúrgico alcanzaron el 71.89%, y aquellos que recibieron la modalidad combinada de quimioterapia y cirugía, llegaron al 70.39% en el mismo periodo de tiempo. No hubo diferencia con significancia estadística entre los tres grupos, con una $p=0.6530$, lo que sugiere que para los estadios clínicos I y II del Linfoma Gástrico, las tres modalidades de tratamiento en referencia, pueden alcanzar resultados semejantes.

Gráfico Nº 4
SOBREVIDA ESTADIO CLÍNICO I - II
SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO



En el Gráfico Nº 5, se muestra la supervivencia acumulada a 36 meses de acuerdo al Índice Internacional y claramente se puede objetivar la diferencia entre los distintos grupos previamente establecidos, esto es, los pacientes con índice internacional bajo tienen una supervivencia a 3 años del 74.43%, los pacientes con índice internacional bajo intermedio tienen una supervivencia de 63.39%, los pacientes con índice internacional alto intermedio tienen una supervivencia de 29.17%, y finalmente los pacientes con índice internacional alto alcanzan una supervivencia de sólo 17.95%. De acuerdo a estos resultados, nosotros podemos decir que confirmamos para el caso de nuestros pacientes la validez de dicho Índice Internacional, el cual presenta una significancia estadística de $p=0.0000$ y \log rank de 30.59.

Gráfico Nº 5
SOBREVIDA SEGÚN EL ÍNDICE INTERNACIONAL



B: Bajo, BI: Bajo Intermedio, AI: Alto Intermedio, A: Alto
B: Low, BI= Low I, AI: High I, A: High
Índice Internacional (N Engl J Med 1993; 329: 987-94)

DISCUSIÓN

La tendencia al incremento de la incidencia del Linfoma No Hodgkin en nuestro medio, específicamente en Lima Metropolitana, entre los años 1968 y 1993 (periodos 1968-1970, 1974-1975, 1978 y 1990-1993), está dentro de la tendencia que se observa a nivel mundial, sobre todo en países occidentales (38), si bien el Centro de Investigación en Cáncer "Maes Heller" (19), no reporta de manera individualizada las diferentes formas de Linfomas No Hodgkin extranodales, es claro que la tendencia del Linfoma Gástrico está en incremento, si se observa por ejemplo que en el periodo de 1965-1992 en el INEN, se diagnosticaron 178 pacientes en 27 años (87), respecto a los 169 pacientes diagnosticados en el presente trabajo entre 1995-2000, esto es, solo en un periodo de 5 años. De otro lado, la tasa de incidencia de cada subgrupo del Linfoma No-Hodgkin fue revisada en el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos (SEER), durante tres periodos de tiempo: 1973-1977, 1978-1982 y 1983-1987. Los resultados muestran que el Linfoma No-Hodgkin se ha incrementado

de manera significativa en un 50% desde 1973 a 1988 (38). Los Linfomas extranodales representaron un 26% de todos los linfomas y revelaron un incremento de su frecuencia relativa de 4% desde 1973, siendo el lugar más frecuente de presentación el estómago, con el intestino en cuarto lugar de frecuencia, de otro lado, en mujeres fue el estómago el sitio más frecuente de presentación. De manera global, la tasa de incidencia ajustada por edad para los Linfomas extranodales se incrementó en un 68% y las tasas para el estómago e intestino delgado presentaron un 50% de incremento. Se plantea que la incidencia incrementada del Linfoma No-Hodgkin en estómago e intestino pueda ser secundaria a la reclasificación de muchos Pseudolinfomas como Linfomas Malignos. Por otra parte, se ha visto también que hay determinadas áreas geográficas como el noreste de Italia, donde la incidencia del Linfoma Gástrico es particularmente alta (30), y al contrario de la tendencia en el mismo occidente, hay reportes Daneses, donde no se aprecia incremento en la incidencia de dicha entidad (27).

Dentro de las características clínicas de presentación de los pacientes con Linfoma Gástrico, el promedio de edad de los pacientes suele ser menor o igual a los 60 años, de nuestros 169 pacientes, el promedio fue de 55 años. En nuestro mismo instituto y sobre una evaluación hecha en el Servicio de Gastroenterología entre 1974 y 1998 (79), fueron examinados 2,727 pacientes con endoscopia por Cáncer gástrico, el promedio de edad que encontramos fue de 60 años. La literatura mundial revela promedios de edad que oscilan entre los 46 años, los 53 años y los 60 años (40, 52, 59), los síntomas suelen ser descritos como inespecíficos o muy parecidos en general a los síntomas del cáncer gástrico (32, 40, 51, 87), si bien es verdad que hay series que rescatan de manera sugestiva la presencia del sangrado digestivo y la masa tumoral como características importantes (5, 8, 40, 58, 59, 98), también hay series de la década del 70 que revelan presentaciones con complicaciones tales como sangrado digestivo, perforación y obstrucción (37). En nuestros pacientes, la tercera parte se presenta clínicamente con masa tumoral palpable y con signología de sangrado digestivo, lo que sin embargo no lo hace distintivo de la forma de presentación del cáncer gástrico (87). Podemos afirmar de acuerdo a lo observado en nuestro trabajo, que la triada de síntomas B, no es una característica de los pacientes con Linfoma gástrico, lo que concuerda con observaciones de grupos diferentes (58). La relación Hombre/Mujer se mantiene alrededor de la unidad, con series que revelan cifras ligeramente mayores de hombres (20, 44, 59) y otras, como la nuestra, donde hay una discreta predominancia femenina, lo mismo que para el Maltoma gástrico donde se aprecia cierta tendencia a la predominancia del sexo femenino (52). La población que es analizada en el presente trabajo, es claramente representativa de la costa del Perú, siendo así respecto al nacimiento (66.8%), y sobre todo, respecto a la procedencia (84.6%), con más de la mitad de los pacientes que vienen de Lima y Callao.

Si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes que acuden al INEN con Linfoma gástrico tienen una forma endoscópica de cáncer avanzado (76.9%), esto es, principalmente de formas ulceradas-infiltrantes o tumores inclasificables, no es de extrañar entonces que se suelen acompañar de anemia, hipoproteinemia, hipoproteinemia y que haya una

manifestación de elevación de DHL en un grupo significativo de los mismos; de otro lado, la ecografía abdominal puede confirmar estos hallazgos que suelen manifestarse como masa tumoral abdominal sobretodo hacia el epigastrio, sin embargo la Tomografía Axial Computarizada (TAC), de abdomen, tiene una gran utilidad dentro de la evaluación del componente de metástasis ganglionar y de metástasis a distancia. Más aún, hay resultados de estudios con Tomografía Axial Computarizada de abdomen que no muestran hallazgos específicos que permitan diferenciar al linfoma gástrico MALT de la variedad de alto grado, sin embargo se sugiere que en general, la ausencia de anomalía en la TAC de abdomen es altamente predictiva del Linfoma Gástrico MALT (25), de otro lado, cuando se analiza en conjunto los hallazgos de la TAC de abdomen con la radiografía contrastada de estómago, se encuentra que las lesiones ulceradas son las de más frecuente presentación en los Linfomas Gástricos MALT (39%), y la apariencia tumoral polipoide es el hallazgo más frecuente en las lesiones de Linfoma Gástrico de alto grado (39%), de la misma manera, el grosor de la pared es menor en el Maltoma que en el Linfoma de alto grado (0.8/2.5 cm.), lo mismo que la presencia de linfadenopatía es menor en el Maltoma (14%), que en el Linfoma de alto grado (75%) (70). En el INEN hacia la década del 70, la descripción radiológica del estómago puntualizaba que el aspecto radiológico del Linfoma Gástrico se caracterizaba por la conservación de la capacidad y contornos de la víscera, así como el engrosamiento de sus paredes y de los pliegues de la mucosa; lesiones en "ojo de buey" o de tipo "volcán", fueron las más específicas (73).

Hay reportes que analizan la profundidad de la invasión del Linfoma gástrico MALT utilizando la ecografía endoscópica para evaluar el rol predictivo de la misma, y la regresión completa del Linfoma luego del tratamiento con antibióticos para el *Helicobacter pylori* fue significativa y principalmente observada cuando la lesión estaba no más allá de la mucosa o submucosa (68, 80, 81). Se ha descrito también dentro del estadiaje del Linfoma Gástrico No Hodgkin, el empleo de la ecografía endoscópica para la toma de muestra de ganglios adyacentes a la pared gástrica seguido de análisis de citometría de flujo, con resultados que muestran poblaciones monoclonales de linfocitos, pudiéndose distinguir el Linfoma de ganglios benignos mediante la medición del radio kappa: lambda, ya que la monoclonalidad a células B, (esto es, la presencia de Linfoma Maligno), se piensa que está presente cuando el radio kappa: lambda es: >3 o <0.5 . Por lo que, la combinación de la ecoendoscopia con los análisis de citometría podrían formar parte en mejorar el estadiaje del Linfoma Gástrico No Hodgkin (99).

Si bien, tratar de determinar el mejor sistema para el estadiaje del Linfoma Gástrico aún es controversial, nosotros hemos optado por el sistema de Ann Arbor modificado por Musshoff, y que es el habitualmente preferido (44), de otro lado, el sistema de clasificación del TNM ha sido aplicado a los pacientes con Linfoma Gástrico Primario (40), y en algunas series japonesas inclusive con leves modificaciones ha sido aplicado como si se tratase del cáncer gástrico (83), sin embargo, de acuerdo al American Joint Committee on Cancer, el sistema de estadiaje del TNM no es efectivo para los Linfomas en general (4, 13, 39). De la misma manera, ha caído en desuso la utilización de la clasificación denominada

Working Formulation, pues no sirven se correlaciona adecuadamente con el pronóstico (1, 52, 53). Por lo anteriormente expresado, y de acuerdo al sistema que hemos empleado, tenemos evidencia de que la enfermedad del Linfoma Gástrico Primario está confinada al abdomen en 3 de cada 4 pacientes, lo que a su vez corresponde al estadio I-II de la enfermedad.

Los pacientes con Linfoma Gástrico tienen estadísticamente un mejor pronóstico cuando se compara con los pacientes portadores de Linfoma Intestinal (1, 22, 37, 32, 39, 56). De la misma manera, los pacientes con Linfoma Gástrico tienen en general un mejor pronóstico cuando se los compara con el Carcinoma Gástrico, particularmente para los casos más avanzados, debido sobretodo a la respuesta coadyuvante de la radioterapia o de la quimioterapia (21, 40). Todo lo anterior se trae a colación puesto que, ya desde mediados de los años 50, se podía decir que "en contraste con el Carcinoma del Estómago, en el Linfoma Gástrico, el compromiso neoplásico de los nódulos regionales o de los márgenes de resección quirúrgica no hace imposible la sobrevida a 05 años, pues la terapia de radiación post-quirúrgica otorga el máximo beneficio terapéutico", por lo que el pronóstico es considerablemente mejor que el del cáncer gástrico (5).

Nosotros hemos presentado de acuerdo a los informes de nuestro Servicio de Gastroenterología, una descripción desde el punto de vista endoscópico que sigue claramente las pautas de la escuela japonesa para referirnos específicamente al Cáncer Gástrico Temprano con todas sus variedades (46), y de otro lado, también nos hemos guiado para describir al Cáncer Gástrico Avanzado siguiendo la clasificación de Borrmann, y se ha destacado el Cáncer Gástrico no Clasificable como tipo V, según la misma escuela (85), finalmente; hemos podido identificar en un grupo importante de pacientes, prácticamente desde el inicio, formas endoscópicas que nos sugieren firmemente la presencia del Linfoma Gástrico (35, 92). También hemos rescatado que compartimos una terminología semejante dentro de la descripción endoscópica de las Neoplasias Gástricas con países vecinos como Chile (57). La literatura occidental publicada en la década de los 50, revelaba que, la forma macroscópica del Linfoma Gástrico descrita por A.W. Allen (5), "si bien precisa que suele ser con frecuencia no distinguible del Carcinoma Gástrico, logra puntualizar los siguientes tipos: lesión ulcerada de bordes prominentes e infiltrantes, lesión tumoral o de crecimiento anular, lesión esencialmente infiltrativa tipo linitis plástica, y en un 25% de los casos, el Linfoma "parecía ser multicéntrico en su origen", pues "el estómago podía contener varias lesiones tumorales ulceradas aisladas". Este patrón se ha repetido con mayor o menor cercanía según consignan otros autores (20, 33, 58, 60, 93). Sin embargo, publicaciones posteriores también empezaron a reconocer que al lado de las lesiones macroscópicamente descritas, coincidían formas de presentación mas bien de diseminación superficial (66), e inclusive en el INEN, ya se reconocía desde la década del 70, que el patrón endoscópico más frecuentemente encontrado consistía en: lesiones ulceradas tipo volcán, el engrosamiento de los pliegues y las lesiones francamente tumorales, además de un "patrón de gastritis" con punteado hemorrágico (73). Cuando se evalúa exclusivamente pacientes con Maltoma Gástrico, con estadio clínico I, los hallazgos endoscópicos han sido clasificados como: úlceras, lesiones tumorales, erosiones,

cambios atípicos de mucosa y lesiones no visibles (59), otros reportes de pacientes con características similares, revelan hallazgos endoscópicos de úlceras gástricas, gastritis y mucosa congestiva (77). En series de oriente y sobre 233 especímenes resecados de Linfoma Gástrico entre 1962-1994, el tipo macroscópico utilizado de acuerdo a la clasificación de Watanabe mostró: 100 pacientes con la forma de masa tumoral, 96 pacientes con la forma de diseminación superficial, 23 pacientes no clasificables y 14 pacientes con la forma infiltrante-difusa (66). Recientemente en el año 2002, G. Tytgat ha sintetizado y propuesto 4 formas de presentación: (1) lesiones polipoideas, protuberantes y exofíticas, (2) compromiso predominantemente infiltrativo y poco distensible, (3) lesiones irregulares, ulceradas multifocales, (4) cambios inflamatorios con eritema irregular. (96)

Tenemos la impresión de que, sea cual fuere la clasificación endoscópica utilizada para describir el Linfoma Gástrico (89), creemos que se puede precisar o definir un patrón endoscópico característico que está dado por la presencia de lesiones ulceradas gástricas múltiples de aspecto geográfico, bordes anfractuados, algunas estrelladas, otras crateriformes, y que tienden a localizarse mayormente entre el cuerpo y el antro, habiéndonos permitido hacer el diagnóstico del Linfoma Gástrico prácticamente desde el inicio del manejo del paciente, lo que concuerda a su vez tanto con la serie descrita por P. Llorens en la Universidad de Chile (57), como con otras series occidentales (35), si bien es cierto que, hay reportes que revelan que en el Linfoma Gástrico no hay un patrón endoscópico específico (31, 32, 88, 93), hay autores que al contrario, manifiestan de manera categórica y con lo que ciertamente coincidimos, de que las lesiones ulceradas tipo volcanes o crateriformes, no están descritas en otras lesiones malignas del estómago que no sea el Linfoma Gástrico y ellos consideran que las lesiones ulceradas tipo crateres de volcán o crateriformes, o úlceras grandes estrelladas, son características del Linfoma Gástrico (35), o son lesiones virtualmente 100% específicas para el Linfoma, además refieren que en más de la mitad de los pacientes ellos pueden sospechar Linfoma cuando en el hallazgo endoscópico encuentran estas lesiones ulceradas múltiples crateriformes (92). La serie nuestra encuentra un patrón endoscópico de Linfoma en el 21% de los casos, que coincide con el 21% de otros autores (92), por otra parte, la serie de la Universidad de Chile encuentra un patrón endoscópico de Linfoma en el 55% de sus pacientes (57), y dentro del mismo contexto, en nuestro instituto se encuentra que más del 75% de los pacientes que acuden con diagnóstico de Linfoma Gástrico tienen un aspecto macroscópico de cáncer avanzado tipo Borrmann, y a la inversa, hay series occidentales, donde encuentran que el 77% de sus pacientes, son Linfomas malignos de bajo grado (91), todo lo cual muestra realidades diferentes dentro del manejo de estas neoplasias, ciertamente, las formas superficiales y de bajo grado serán las más indolentes.

Si bien la mayoría de los Linfomas Gástricos tipo MALT, pueden ocurrir en cualquier lugar del estómago, ellos están más frecuentemente localizados en el antro o en el cuerpo distal, lo que refleja la localización de la mayor concentración en individuos colonizados por organismos de *Helicobacter pylori* (100). Nosotros desde el punto de vista endoscópico, hemos logrado objetivar que la localización más frecuente del

Linfoma Gástrico tanto en el patrón avanzado como en la variedad del Maltoma, es el cuerpo seguido del antro, coincidiendo de esta manera con diversos autores (31, 33, 64), y de la misma forma, cuando se aprecia que más de un sitio puede estar comprometido en el mismo caso, se observa tal como nosotros también apreciamos y bajo dicha perspectiva, que el cuerpo tiene mayor probabilidad de compromiso que el antro (26, 27), también es verdad, que hay series donde se muestra que el compromiso antral es más frecuente que el corporal, seguido de las formas combinadas de localización (20, 59). Los Linfomas Gástricos en la variedad Early, es decir mucosa y/o submucosa, pueden no diferenciarse de los Linfomas avanzados en general desde el punto de vista endoscópico, de hecho los Linfomas Tempranos en la experiencia de algunos autores pueden llegar a tener un diámetro relativamente largo o grande de aproximadamente 8 cms (91). También se reportan casos de lesiones francamente tumorales de más de 10 cms de diámetro que debutan inclusive con hematemesis y melena, del Linfoma Gástrico a células B de bajo grado, que luego de la terapia con antibióticos para *Helicobacter pylori*, resultan en una recuperación clínica total y resolución de la masa tumoral, así como de los hallazgos morfológicos en el examen histológico, si bien aún con persistencia de las células plasmáticas con monotypicidad, por lo que se recomienda para estos casos aislados un control y seguimiento periódico (98).

En el estómago podemos tener una variedad de Linfomas No-Hodgkin de acuerdo a la clasificación REAL/WHO: el Linfoma B grande difuso, el Linfoma B marginal o Maltoma, el Linfoma B del Manto, el Linfoma Linfocítico, el Linfoma Folicular, el Linfoma T periférico o Anaplásico, el ATL, el Linfoma B difuso pequeño y los no determinados (18). En otras palabras, las Neoplasias a células B maduras así como las neoplasias a células T, pueden comprometer diversos órganos y grupos ganglionares, dentro de ellos, al estómago, siendo las variedades más frecuentes dentro del compromiso gástrico: el Linfoma B grande difuso y el Linfoma B marginal o Maltoma (18). En nuestro grupo de 169 pacientes, 137 correspondieron a Linfomas a células B grande difuso, que suele ser el más frecuente de acuerdo a la mayoría de las series reportadas en la literatura mundial, seguida del linfoma a células B de la zona marginal extranodal (Linfoma Malt), con 16 pacientes. Las otras variedades histológicas son mas bien infrecuentes, nosotros hemos encontrado 10 casos de Linfoma a células T (6 casos de Linfomas a células T periférico, 3 casos de Linfoma a células grandes T anaplásico y 1 caso de Linfoma a células T del adulto). Al respecto, existen reportes con relación a esta variedad específica de Linfoma a células T que son interesantes (47, 63), pues inclusive uno de ellos (9), revela haber detectado la presencia de *Helicobacter pylori* en lesiones ulceradas gástricas en un paciente varón de 24 años y haber obtenido regresión de la enfermedad con tratamiento del *Helicobacter pylori* con antibiótica terapia. Otra serie sobre 220 especímenes quirúrgicos de Linfoma Gástrico, detecta que el Linfoma a células T es muy raro, encontrando sólo 2 casos, y recomiendan a su vez que el diagnóstico del Linfoma MALT de bajo grado del estómago deberá ser hecho sólo cuando haya un crecimiento tumoral destructivo e invasivo, esto es, cuando las glándulas estén parcial o completamente destruidas por la células linfoideas y también recomiendan tomar por lo menos 15 biopsias cuando haya una lesión endoscópicamente sospechosa (91). Otro dato interesante

sobre 237 especímenes resecados, revela que el 41% eran Linfomas de bajo grado, el 42% Linfomas de alto grado, el 8% otras variedades de Linfomas B y el 6% (14 pacientes), fueron Linfomas a células T, finalmente, el 3% fue Linfoma no determinado. Dentro de los Linfomas a células T, 11 de 14 pacientes (73%), fueron positivos al *Helicobacter pylori* (67).

Se pueden presentar problemas diagnósticos en el Linfoma Gástrico MALT de bajo grado, ante la eventual presencia de un número en incremento de células grandes, lo cual a su vez puede sugerir una progresión histológica al Linfoma de alto grado. Se debe reconocer que sólo los Linfomas MALT de bajo grado compuestos principalmente de células pequeñas, han sido incluidos dentro de los Linfomas a células B de la zona marginal extranodal, tanto en la clasificación REAL como en la WHO, mientras que los Linfomas de Alto Grado deberán ser definidos como Linfomas a células B grande difuso (con o sin áreas de Linfoma MALT de la zona marginal). Verdaderamente, estos Linfomas son una enfermedad distinta con hallazgos clínico-patológicos agresivos (102).

En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo, en el año 2001, dentro del análisis de la correlación de la metaplasia intestinal en la unión esófago-gástrica (UEG), con la metaplasia intestinal antral y los grupos etáreos, hemos encontrado que la frecuencia de presentación del *Helicobacter pylori* (Hp), en antro, en el grupo de pacientes sin metaplasia en la UEG (55.3%), con detección únicamente con base a la tinción de hematoxilina-eosina, es semejante a la reportada en otros centros de nuestro medio (61%) (74), pero cuando se ha investigado con técnicas adicionales la presencia de Hp en nuestra población, se ha encontrado infección por Hp en alrededor del 50% en niños peruanos de 1 a 12 años de edad con nivel socioeconómico bajo (36, 49). Dicha frecuencia se incrementa con la edad, alcanzando por lo menos el 75% durante la adultez (10, 54, 55, 76). La presencia del Hp en nuestra población de estudio con Linfoma Gástrico primario, mostró que el 62.3% de los pacientes (n=77), tuvieron detección del *Helicobacter pylori* básicamente con la histología, esta cifra, se elevó de manera importante en los casos de Maltoma Gástrico, si bien debemos recalcar, que el número de pacientes con Maltoma evaluados al respecto, es pequeño (n=12); no obstante, la positividad para el *Helicobacter pylori* en este grupo selecto llegó al 100%. Estos resultados pueden sugerir, que la probabilidad de encontrar el *Helicobacter pylori* es mayor cuando la enfermedad tiende a ser superficial e indolente, como en un buen número de los Maltomas Gástricos de bajo grado, y que la presencia del *Helicobacter pylori* disminuye proporcionalmente, cuando la enfermedad es un tipo más agresivo de Linfoma como el que corresponde al Linfoma Gástrico a células B grande difuso.

Hay series que demuestran regresión del Linfoma Gástrico primario tipo MALT de bajo grado de 60% (77), 62.5% (34), 70% (12), otros reportes, revelan 79% (59), hasta el 89% luego de la erradicación del *Helicobacter pylori* (33). Como ya se mencionó, se ha establecido una ligazón entre la infección crónica por *Helicobacter pylori* y el Linfoma Gástrico MALT desde los primeros años de 1990, subsecuentemente hay series que demuestran, que por lo menos el 75% de los Linfomas Gástricos MALT regresionan después de la erradicación del *Helicobacter pylori*. El 25% que no responde a los

antibióticos lleva una característica translocación cromosomal (t-11;18)(q-21;q-21), o están en fases clínicamente avanzadas (72).

Se demuestra respuesta terapéutica favorable para el Maltoma Gástrico luego del tratamiento para el *Helicobacter pylori* aún en pacientes con enfermedades autoinmunes, a pesar de la persistencia de la clonalidad a células B en algunos de los pacientes evaluados, por lo que se plantea un seguimiento y control a largo plazo, para ver si la remisión es duradera (28, 12). Es por ello que, los pacientes con Linfoma de bajo grado tipo Maltoma tratados solamente con antibióticos para erradicar al *Helicobacter pylori*, deberán ser evaluados prospectivamente con exámenes endoscópicos cuidadosos y protocolos de biopsias específicamente diseñadas para detectar la recurrencia asintomática y subclínica, usando además técnicas moleculares. Solamente de esta manera será posible definir de manera más precisa la efectividad a largo plazo de este tratamiento y poder clarificar la historia natural de esta entidad relativamente nueva (22). Las variaciones en el patrón endoscópico después de la terapia de erradicación del *Helicobacter pylori*, pueden tener un valor diagnóstico y pronóstico y pueden predecir la respuesta de la neoplasia a la terapia. Sin embargo, como ya hemos mencionado, después de la erradicación del *Helicobacter pylori*, el uso de técnicas de biología molecular puede ser importante porque se puede detectar células neoplásicas en la ausencia completa de signos histológicos y endoscópicos del Linfoma (95). La persistencia de monoclonalidad en las biopsias sin signos de Linfoma realizadas después del tratamiento es coherente con la idea de que la erradicación del *Helicobacter pylori* suprime, pero no erradica necesariamente el clon neoplásico en todos los casos. Por lo tanto, se insiste en lo esencial del seguimiento cuidadoso de los casos tratados con Linfoma MALT (42). Esto es así, porque hay evidencia que sugiere que la erradicación con antibióticos del *Helicobacter pylori* remueve el estímulo de crecimiento para el Linfoma Gástrico MALT, sin necesariamente erradicar el clon neoplásico de células B, por lo que este clon puede re-expandirse, pero en ausencia de una reinfección concomitante con el *Helicobacter pylori*, es probable que sea un evento autolimitado (43).

Hemos consignado 16 casos de Linfoma Gástrico tipo MALT, que si bien es un número pequeño de pacientes, hemos podido apreciar que el promedio de edad, es de alrededor de 52 años, 3 años menor que el promedio general de los 169 pacientes con Linfoma Gástrico del presente estudio. La predominancia es claramente del sexo femenino, que se suele describir en las series del Linfoma Gástrico tipo MALT (52), en cuanto al estadio clínico la mayoría de nuestros pacientes presentan un compromiso más bien localizado y sobretodo en el estadio I con el 75% de los mismos. Tenemos 2 pacientes de esta variedad de Linfoma que presentaron estadio IV con compromiso de la médula ósea, lo cual coincide con otra serie también sobre 16 casos de Linfoma Gástrico tipo MALT, que revela el compromiso de médula ósea, también en 2 pacientes, pero estadio IV en 8 de los 16 pacientes (15). Hay otras series que reportan el compromiso de la médula ósea en los Maltomas Gástricos en rangos que van del 0 al 15% de los casos, e inclusive se ha visto que a manera semejante del Adenocarcinoma Gástrico, la mayor profundidad de la lesión tiene mayor posibilidad de compromiso nodal regional (15, 18).

Queremos remarcar, que cuando analizamos exclusivamente nuestros 16 pacientes con Maltoma, nuestra sospecha inicial del patrón endoscópico de Linfoma sube del 21% de los 169 pacientes, al 50% de los 16 pacientes, y esto en relación directa al aspecto de múltiples lesiones ulceradas, nodulares y erosionadas, que sugieren firmemente la presencia del Linfoma Gástrico. Como ya hemos referido anteriormente, la localización del Linfoma Gástrico tipo MALT está en el cuerpo en el 50% de nuestros casos y en la combinación de cuerpo y antro en la tercera parte de los pacientes, coincidiendo nuevamente con aquella evaluación sobre 16 pacientes con Maltoma gástrico referidos en el acápite previo, donde revelan que el compromiso del cuerpo es mayor al compromiso antral (15), y la sintomatología en ambas series, es más bien inespecífica.

De los 16 pacientes con Maltoma de nuestro estudio, 2 se perdieron de vista y no recibieron ningún tratamiento, de los 14 restantes, 7 pacientes con estadio clínico I y sobretodo con formas endoscópicas que sugerían lesiones ulceradas, gástricas o de neoplasias precoces, recibieron tratamiento inicialmente con antibióticos, presentando remisión de la enfermedad 5 de ellos y recurrencia de la misma en los 2 casos restantes, por lo que tuvieron que recibir en un caso quimioterapia y en el otro, manejo quirúrgico. Entonces, de los 7 pacientes con Maltoma que recibieron antibióticoterapia, tenemos con remisión completa de la enfermedad a 5 de ellos, lo que representa el 71.43% del total evaluado. Por otro lado, de los otros 7 pacientes con Maltoma, y con estadios clínicos I-IV, pero con formas macroscópicas groseras de tumores no clasificables o de cáncer avanzado tipo Borrmann, todos ellos tuvieron tratamiento con cirugía, quimioterapia o la combinación de las mismas. No llegamos a precisar antes del inicio del tratamiento y sobretodo con los pacientes que recibieron antibióticoterapia (EC I), la profundidad de la lesión, al no contar con el equipo de la ecoendoscopia, sin embargo, sabíamos de manera bastante cercana la presencia o no de lesiones ganglionares metastásicas, sean perigástricas o a distancia, por los estudios complementarios de imágenes de ecografía o tomografía abdominal. Hay revisiones recientes que sugieren la bondad del tratamiento con antibióticos para los Maltomas Gástricos con enfermedad circunscrita a la pared gástrica con EC I (101). Apesar de la limitación descrita previamente, la sobrevida a 36 meses en global de todos nuestros pacientes con diagnóstico histológico de Linfoma Gástrico MALT, fue del 92.31%, que está por encima de la sobrevida global del Linfoma Gástrico a células B grande difuso con el 62.21% a 3 años y del Linfoma a células T gástrico, el cual sólo alcanza una sobrevida global a 36 meses de 29.63%, lo que concuerda con series donde el pronóstico es mejor en Linfomas a células B respecto a Linfomas a células T (66). La diferencia de nuestro grupo de 16 pacientes con MALT, con relación al otro grupo también de 16 pacientes con Maltoma, es que este último grupo recibió un tratamiento uniforme de ciclofosfamida para todos los estadios y con sobrevida de todos sus pacientes luego de una media de seguimiento de 4.5 años (15).

Para contrastar la realidad de manejo de nuestros pacientes con Maltoma que ya se ha referido, existen reportes donde se hace el manejo del Maltoma utilizando la ecoendoscopia (34), y seleccionando sobretodo a aquellos pacientes con estadio clínico I-II que tienen el compromiso sólo de la mucosa

y/o submucosa encontrándose una remisión completa de la enfermedad hasta del 79% de los casos siempre que no exista compromiso ganglionar (80). Más aún, hay series que revelan como factores altamente favorables para la remisión completa de la enfermedad del Maltoma con antibióticoterapia, cuando la lesión superficial está circunscrita a la mucosa o submucosa, ausencia de compromiso ganglionar y localización distal (90). Nosotros hemos encontrado tanto en el análisis univariado como en el análisis multivariado que la localización distal o antral de nuestros 169 pacientes, se correlaciona con un excelente pronóstico llegando a una supervivencia acumulada a 36 meses del 100%, respecto a una supervivencia que alcanza el 23% a 3 años cuando la localización del Linfoma es proximal ($p=0.0000$), nuestros datos concuerdan con otras series que encuentran que la localización distal tiene una remisión completa del 100% respecto a la localización proximal que sólo alcanza el 27% y con una significancia estadística de $p=0.006$ (90).

Podemos decir que se discute en la literatura mundial con alguna amplitud el manejo del Linfoma Gástrico a células B de la zona marginal extranodal, sobretodo la buena respuesta de acuerdo a diversas series, cuando el manejo es a base de antibióticos, sobretodo para las variedades tempranas o superficiales (59), y sin compromiso nodal metastásico, pudiendo por todo ello sugerirse que, "aquellos pacientes que tengan el estadio I de la enfermedad con Maltoma Gástrico, que tengan el *Helicobacter pylori* positivo, que la infiltración tumoral no sea mayor de la mucosa o submucosa, que sean jóvenes, y cuya localización sea distal, probablemente sea el grupo que pueda beneficiarse de la terapia de erradicación para el *Helicobacter pylori*" (61).

El pronóstico de los Linfomas Gástricos ha mejorado, puesto que se ha estimado que la supervivencia a 5 años se ha incrementado de 37% en 1965, a 60% en 1994, debiéndose esto a la mejora de los procedimientos diagnósticos como a los esquemas terapéuticos utilizados, de la misma manera que se sabe que los Linfomas de células B de bajo grado o Linfomas MALT tienen mejor pronóstico que los Linfomas de células B grande, difuso (14, 16, 64, 93), dentro de este contexto, la supervivencia acumulada de nuestros pacientes en un periodo de 3 años es de 61.34% y como ya se mencionó previamente, esto refleja fundamentalmente a la mayoría de los pacientes que son portadores de Linfoma a células B grade difuso, puesto que, los Maltomas tienen un mejor pronóstico (92.31%), respecto a los Linfomas a células T del estómago, que tienen un pobre pronóstico a 3 años (29.63%).

Cuando apreciamos la supervivencia de nuestros 169 pacientes en el análisis univariado, encontramos que la supervivencia a 3 años tiene una significancia estadística para el Zubrod, el DHL, la remisión de la enfermedad, el estadio clínico, el tratamiento, la localización y el grado de diferenciación histológica. Los reportes en la literatura son disímiles respecto a qué factor o factores son los más importantes para considerarse en el análisis de la supervivencia de los pacientes portadores de Linfoma Gástrico (8). Siendo así, hay series que muestran que los estadios I y II tienen mejor pronóstico que los estadios III y IV (33, 39, 41, 56), pues se asume que los pacientes con estadios I-II, tienen más bien una enfermedad limitada cuando se les compara con los pacientes con estadio III y IV de enfermedad diseminada (39), por ello,

un consenso de expertos en Linfoma, planteó inclusive la eliminación del estadio III dentro del contexto del Linfoma gastrointestinal, es decir, el compromiso nodal supradiafragmático incluirlo dentro del estadio IV, lo que finalmente incluiría al estadio I y II hablando estrictamente del Linfoma Gástrico, de una enfermedad confinada al abdomen y el estadio IV (III+IV), vendría a ser el Linfoma Gástrico con compromiso fuera del abdomen, es decir, sea supradiafragmático o enfermedad a distancia nodal, ganglionar o médula ósea (78). Es por ello, que se siguen encontrando series donde el análisis multivariado de regresión de Cox muestra que el factor más significativo en la supervivencia fue el estadio I-II respecto al estadio III-IV (58). De la misma manera y como ya se analizó conceptualmente en la definición del Linfoma Gástrico primario, hay series que no consideran los estadios III-IV por la posibilidad de confundirlos con Linfomas secundarios, pero a pesar de ello, también muestran que el estadio I tiene mejor pronóstico que el estadio III de la enfermedad (11, 20, 66, 93). Así mismo, hay series con análisis multivariado que revelan que el Zubrod se asocia negativamente con la remisión completa (41). De la misma manera, se encuentran series donde se refleja que los pacientes con Linfoma de bajo grado tienen mejor supervivencia que los pacientes con Linfoma Gástrico de alto grado (20, 58, 62, 93), y otras comunicaciones donde se revela que existe la asociación con un mal pronóstico, cuando las cifras del DHL están elevadas (26, 27).

Como se ha visto hay series que rescatan factores pronósticos diferentes y esto tiene relación con poblaciones y metodologías diferentes de acuerdo también a épocas diferentes, nosotros al realizar el análisis univariado y multivariado de los diferentes factores que influyen la supervivencia en 36 meses, hemos encontrado como ya se ha descrito, que la localización distal o antral de la enfermedad tiene un mejor pronóstico que otras localizaciones (sobretodo que la localización proximal), sin embargo, en el análisis multivariado, la variable más significativa con un OR de 13.342, fue la variable de la remisión completa de la enfermedad, lo que significa que el riesgo de fallecer por enfermedad cuando no hay remisión de la misma, es 13 veces mayor respecto a aquellos pacientes que si presentan remisión de la enfermedad. En la misma línea de pensamiento, hay reportes que luego de realizar análisis univariados y multivariados, sopesando una serie de factores, muestran que luego del primer esquema terapéutico se puede lograr o no la remisión de la enfermedad, y se concluye que dicha variable, esto es, la remisión completa de la enfermedad, es la que tiene la mayor significancia (8), lo que concuerda con nuestros hallazgos.

En el INEN se ha demostrado en el periodo 1965-1992, que el manejo quirúrgico para el Linfoma Gástrico con estadio clínico I-II, presentó una supervivencia a 5 años del 81% (87), lo que lo asemeja con las mejores series internacionales (11, 20, 31, 66), de la misma manera, se ha demostrado también como en otras comunicaciones (39), las bondades de la quimioterapia cuando la enfermedad está diseminada en estadio clínico IV (86). Estos resultados llevaron a plantear el manejo quirúrgico precisamente para aquellos estadios localizados sin compromiso nodal (11), de bajo grado (97), e inclusive series Japonesas (siguiendo los lineamientos para el tratamiento del cáncer gástrico), plantean la gastrectomía radical para los casos que incluyen Maltomas con estadios clínicos I-II (50).

En medicina, cuando existe mucha controversia acerca de tópicos específicos, se suele recurrir a los lineamientos dados o generados por los consensos entre expertos que son referentes a nivel mundial, es así que, a mediados de la década del 90, un consenso sobre el Linfoma Gástrico sugería que la mayoría de los pacientes con Linfoma gástrico podían ser tratados de manera adecuada sin la necesidad de la resección quirúrgica, si bien se reconocía que la cirugía podía ser requerida para las complicaciones, recomendándose además a optar por la clasificación propuesta por Isaacson (78).

En el INEN, cuando comparamos el periodo evaluado en el presente reporte (1995-2000), con el periodo previamente mencionado (1965-1992), encontramos una serie de diferencias respecto al enfoque clínico y al manejo del Linfoma Gástrico, todo ello en relación con la nueva información respecto tanto a la génesis de la enfermedad como a alternativas terapéuticas diferentes al manejo clásico quirúrgico del Linfoma Gástrico. Como ya se ha mencionado, una primera diferencia radica en el manejo con antibióticos con respuesta adecuada para un grupo de pacientes con Maltoma gástrico. Otra diferencia importante radica en el manejo de los pacientes con enfermedad localizada en el abdomen dentro de los estadios clínicos I y II. Nuestros resultados de supervivencia acumulada a 36 meses para este grupo de pacientes es del 82.16% cuando se oferta quimioterapia, cuando el manejo es quirúrgico, la supervivencia a 3 años es de 71.89% y cuando el manejo combina la cirugía y la quimioterapia la supervivencia en el mismo periodo de tiempo llega a 70.39%, todo ello implica que al no haber diferencia significativa entre los tres grupos ($p=0.6530$), se sugiere claramente que para los estadios clínicos I y II del Linfoma Gástrico, estas tres modalidades de tratamiento pueden alcanzar resultados semejantes. Aquí precisamente radica una diferencia sustancial con el reporte previo de nuestro instituto, esto es, la posibilidad de preservar el estómago, con lo que implica de calidad de vida, ofreciendo a los pacientes una alternativa razonable al manejo quirúrgico.

Al respecto, hay series que invocan el tratamiento conservador para los estadios tempranos o localizados de la enfermedad tipo I-II, con la ventaja de la conservación del estómago (2). De la misma manera que en el caso reportado de nuestros pacientes, hay series que también comparan los estadios I y II (IPI: 0-1), ofertando tratamiento quirúrgico y quimioterapia o quimioterapia sola, con una tasa de supervivencia a 5 años similar, sugiriéndose que la gastrectomía en este grupo de pacientes de bajo riesgo, probablemente no sea mandatoria (14), o que la terapia mixta sea superior a la unimodal (41). También hay series que dan exclusivamente quimioterapia para los Linfomas Gástricos primarios resecables, esto es, según los estadios clínicos I y II, encontrándose una remisión completa al final de la quimioterapia del 88%, sin embargo, a la mitad de los pacientes le dan terapia de consolidación con radioterapia, y cuando se les compara con los pacientes que recibieron cirugía asociada a quimio o radioterapia, encuentran semejanza en los resultados o supervivencia a 10 años del 80%, por lo que se concluye que la quimioterapia como tratamiento inicial para el Linfoma Gástrico a células grandes parece ser seguro y efectivo para la mayoría de los pacientes y que se puede preservar el estómago, de otro lado, se puntualiza que, la radioterapia de consolidación puede probablemente mejorar la efectividad de la

quimioterapia sola (94). Un reciente artículo randomizado sobre 589 pacientes con Linfoma en EC I-II₁, mostró curvas actuariales de supervivencia a 10 años del 96% para la quimioterapia y del 91% para la cirugía + quimioterapia, sin embargo, sólo se alcanzó el 54% para los pacientes operados y el 53% para los pacientes operados y que recibieron adicionalmente radioterapia ($p<0.001$), dicho trabajo concluye que la quimioterapia debiera ser considerada como el tratamiento de elección para éste grupo de pacientes y que la cirugía podría ser considerada en el estadiaje y tratamiento de casos seleccionados (7).

Se ha reportado inclusive resultados sobre manejo parcial con quimioterapia con resultados interesantes, se trata acerca de un análisis de 37 pacientes con linfoma gástrico a células B de alto grado, de los cuales 05 tuvieron componente de Linfoma Gástrico tipo MALT, 22 en estadio I y 15 en estadio II (Mushhof), a todos se les dió quimioterapia como único tratamiento, alcanzándose 86% de remisión completa después de un máximo de 03 ciclos de quimioterapia, solo 04 pacientes recibieron los 06 ciclos para alcanzar la remisión completa. Además, 24 pacientes (65%) tuvieron erradicación completa del *Helicobacter pylori*. Estos datos cuestionan la necesidad de dar todo el tratamiento de CHOP (i.e. 06 cursos), en aquellos pacientes con remisión completa luego del primer seguimiento, por otro lado, se menciona la importancia de la erradicación del *Helicobacter pylori* como factor contributivo en la respuesta de esta serie. Por lo tanto, concluyen que un grupo de pacientes con Linfoma Gástrico que tengan remisión completa luego de 03 cursos de quimioterapia y erradicación del Hp, probablemente sea tratado en exceso con terapia prolongada o radio-quimioterapia combinada (75).

Nosotros hemos encontrado sólidos reportes que están dentro de la línea de nuestros hallazgos para el manejo de los pacientes con Linfoma Gástrico con estadios clínicos I-II, es así que se menciona al respecto, que el tratamiento de la enfermedad localizada, sea únicamente con cirugía, quimioterapia o radioterapia, o la combinación de algunas de ellas, muestra que ninguna de ellas es superior a las otras respecto a la supervivencia global a 5 años, más aún, el manejo quirúrgico está asociado con mayor probabilidad de complicaciones en comparación con la quimioterapia o la radioterapia, por lo que se sugiere que el manejo conservador deberá preferirse respecto a la cirugía para los casos localizados (26, 27).

Para finalizar, nosotros cuando hemos aplicado el Índice Internacional (84), dentro de la evaluación de nuestros pacientes, hemos validado la utilidad de dicho análisis, diferenciándose con claridad aquellos pacientes con índice bajo respecto a los pacientes con índice alto ($p=0.0000$), y concordamos y confirmamos la premisa de que para la aplicación clínica del REAL (52), y del WHO (53), se deberá combinar tanto los factores pronósticos (definidos por el Índice Pronóstico Internacional), como los hallazgos histológicos, para una apropiada decisión clínica (69).

En conclusión, de acuerdo a nuestros resultados, podemos afirmar que las lesiones ulceradas gástricas múltiples son características del Linfoma Gástrico, la localización de la lesión en el antro está asociada con un buen pronóstico, a diferencia de la localización en el polo superior gástrico

donde la sobrevida es pobre. Hay respuesta a la antibióticoterapia en el 71% de los pacientes con Linfoma a células B de la zona marginal extranodal (5/7). La sobrevida de los pacientes con Linfoma a células B de la zona marginal (92%), es superior al Linfoma a células B grande difuso (62%), y al Linfoma a células T (29%). La supervivencia a 36 meses en los pacientes con estadio clínico I y II es semejante para los que recibieron quimioterapia, cirugía o la combinación de ambas ($p=0.6530$). En el análisis multivariado alcanza significancia estadística la remisión completa de la enfermedad (OR:13.342) y la localización en polo superior (OR:2.375). Se confirma la validez y utilidad del índice internacional.

AGRADECIMIENTO :

El presente trabajo fue llevado a cabo con la valiosa colaboración en la elaboración del texto tablas y gráficos de la sra. María Farfán Toledo.

BIBLIOGRAFÍA

1. KATSUYUKI AOZASA, TAKAFUMI UEDA, AKIHIKO KURATA, et al. Prognostic Value of Histologic and Clinical Factors in 56 Patients With Gastrointestinal Lymphomas. *Cancer* 1988; 61: 309-315.
2. AL-AKWAA A, SIDDIQUI N, AL-MOFLEH I. Primary Gastric Lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2004; 10(1): 5-11.
3. PEDRO ALBÚJAR B, JUAN DIAZ P, ENRIQUE TANTALEÁN R y col. Linfomas Gastrointestinales Primarios. Cuadro clínico patológico y sobrevida. *Rev. Gastroent. Perú* 1995, 15: 141-151.
4. IBRAHIM AL-SHENEBER, HENRY R. SHIBATA. Primary Gastric Lymphoma. *Cancer Control Journal.* 1997, vol 4, No 3.
5. ARTHUR W ALLEN, GORDON DONALDSON, RONALD C. SNIFFEN et al. Primary Malignant Lymphoma of the Gastro-intestinal tract. *Annals of surgery* 1954, 140(3), 428-438.
6. JAMES O. ARMITAGE, PETER M. MAUCH, NANCY LEE HARRIS, PHILIP BIERMAN. Non-Hodgkin's Lymphomas. Vincent DeVita Jr., Samuel Helman, Steven A. Rosenberg, Eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* Copyright 2001, Chapter 45, 6th Edition Published by Lippincott Williams & Wilkins.
7. AVILÉS AGUSTÍN, NAMBO M JESÚS, NERI NATIVIDAD, et al. The Role of Surgery in Primary Gastric Lymphoma: Results of a Controlled Clinical Trial. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. *Annals of Surgery.* 2004; Vol 240(1): 44-50.
8. MOHAMED B. AZAB, MICHEL HENRY-AMAR, PHILIPPE ROUGIER, et al. Prognostic Factors in Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: A multivariate Analysis, Report of 106 cases, and Review of the Literature. *Cancer* 1989; 64:1208-1217.
9. C. BARIOL, A. FIELD, C. R. VICKERS, et al. Regression of gastric T cell lymphoma with eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001. 48: 269-271.
10. FERNANDO BARREDA, JUVENAL SÁNCHEZ, WALDO TELLO, et al. Metaplasia Intestinal en la unión esófago-gástrica, frecuencia y correlaciones. *Rev. Gastroent.* 2001; Perú 21: 185-197.
11. DAVID L. BARTLETT, MARTIN S. KARPEH JR, DANIEL A. FILIPPA et al. Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Annals of surgery* 1996, 223; 1: 53-62.
12. BAYERDORFFER E, NEUBAUER A, RUDOLPH B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995, 345: 1591-1594.
13. BEAHR OH, ed. Manual for Staging of Cancer, American Joint Committee on Cancer. 4th ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1993:261-265.
14. M. BINN, A. RUSKONÉ-FOURMESTRAUX. E. Lepage, et al. Surgical resection plus chemotherapy versus chemotherapy alone: comparison of two strategies to treat diffuse large B-cell gastric lymphoma. *Annals of Oncology* 2003, 14: 1751-1757.
15. M. BLAZQUEZ, C. HAIOUN, M-T. CHAUMETTE et al. Low grade B cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach: clinical and endoscopic features, treatment, and outcome. *Gut* 1992; 33:1621-1625.
16. BRANDS F, MONIG SP, RAAB M. Treatment and prognosis of gastric lymphoma. *Eur J Surg* 1997; 163: 803-813.
17. CARBONE PP, KAPLAN HS, MUSSHOF K, et al. Report of the committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-61.
18. FRANCO CAVALLI, PETER G. ISAACSON, RANDY D. GASCOYNE, et al. MALT Lymphomas. *Hematology* 2001. 2001(1): 241.
19. Centro de Investigación en Cáncer "Maes Heller". Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. 1990"- 1993. Medicina y Desarrollo S.A. Agosto 1998, Vol II.
20. S B COGLIATTI, U SCHMID. U SCHUMACHER, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: A clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991; 101(5):1159-70.

21. KELVIN CONTREARY, FRANCIS NANCE, WALTER F. BECKER. Primary Lymphoma of the Gastrointestinal Tract. *Ann Surg* 1980, 191 (5), 593-598.
22. MICHAEL CRUMP, MARY GOSPODAROWICZ, FRANCES A. SHEPHERD. Lymphoma of the Gastrointestinal Tract. *Seminars in Oncology* 1999. Vol 26. No 3: 324-337.
23. CHANDRAN RR, RAJ EH, CHATURVEDI HK. Primary gastrointestinal lymphoma: 30 year experience at the cancer institute, Madras, India. *J Surg Oncol* 1995; 60:41-49.
24. BRUCE D. CHESON, SANDRA J. HORNING, BERTRAND COIFFIER, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(4):1244-1253.
25. DONGIL CHOI, HYU K. LIM, SOON JIN LEE, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *AJR* 2002; 178 (5): 1117-1122.
26. F. D'AMORE, BJARNE E. CHRISTENSEN, HANS BRINCKER et al. Clinicopathological Features and Prognostic Factors in Extranodal Non-Hodgkin Lymphomas. *Eur J Cancer* 1991, 27(10), 1201-1208.
27. F. D'AMORE, H. BRINCKER, K. GROBAEK, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma of the Gastrointestinal Tract: A Population-Based Analysis of Incidence, Geographic Distribution, Clinicopathologic Presentation Features, and Prognosis. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12(8):1673-1684.
28. SALVATORE DE VITA, GIANFRANCO FERRACCIOLI, CLAUDIO AVELLINI, et al. Widespread Clonal B-Cell Disorder in Sjögren's Syndrome Predisposing to Helicobacter pylori-Related Gastric Lymphoma. *Gastroenterology* 1996; 110: 1969-1974.
29. DINCOL D, ICLI F, EREKUL S, et al. Primary Gastrointestinal Lymphomas in Turkey: A retrospective analysis of clinical features and results of treatment. *J Surg Oncol* 1992; 51:270-73.
30. CLAUDIO DOGLIONI, ANDREW C. WOTHERSPOON, ALVISE MOSCHINI et al. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992 ; 339 :834-835.
31. BRIGITTE DRAGOSICS, PETER BAUER, THADDAUS RADASZKIEWICZ. Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphomas: A Retrospective Clinicopathologic Study of 150 Cases. *Cancer* 1985, 55:1060-1073.
32. JORGE FERRÁNDIZ Q, FERNANDO SALAS S, VERÓNICA PAZ S. y col. Linfoma primario del tracto gastrointestinal. *Rev. Gastroent. Del Perú* 1986, 6: 77-81.
33. WOLFGANG FISCHBACH, BRIGITTE DRAGOSICS, MARIA-ELISABETH KOLVE-GOEBELER, et al. Primary Gastric B-Cell Lymphoma: Results of a Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology* 2000; 119: 1191-1202.
34. W. FISCHBACH, M-E. GOEBELER-KOLVE, B DRAGOSICS et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004; 53: 34-37.
35. FORK FTH, HAGLUND U, HOGSTROM H, et al. Primary gastric lymphoma versus gastric cancer: an endoscopic and radiographic study of differential diagnostic possibilities. *Endoscopy* 1985; 17: 5-7.
36. GILMAN RH, LEÓN-BARÚA R, RAMIREZ RAMOS A, et al. Significance of Campilobacter pylori. P, 39. Proceeding of the second Tokyo International Symposium on Campilobacter pylori, Tokyo, 1989.
37. JOHN A. GREEN, AUDREY A. DAWSON, PETER F. JONES et al. The presentation of Gastrointestinal Lymphoma: Study of a Population. *Br. J. Surg.* 1979, 66:798-801.
38. TIMOTHY C. GREINER, L. J. MEDEIROS, ELAINE S. JAFFE. Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1995; 75:370-80.
39. HERRMANN R, PANAHON AM, BARCOS MP et al. Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1980, 46: 215-222.
40. M. S. HOCKEY, JEAN POWELL, J. CROCKERT et al. Primary gastric lymphoma. *Br. J. Surg*, 1987, 74:483-487.
41. E. M. IBRAHIM, A. A. EZZAT, M. A. RAJA et al. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: Clinical features, management, and prognosis of 185 patients with diffuselarge B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 1999; 10: 1441-1449.
42. P. G. ISAACSON. Linfoma gástrico tipo MALT: del concepto a la curación. *Annals of Oncology (Edición Española)* 1999, Vol 8, No 8: 857-866.
43. PETER G. ISAACSON, TIMOTHY C. DISS, ANDREW C. WOTHERSPOON, et al. Long-term Follow-up of Gastric MALT Lymphoma Treated by Eradication of H. pylori with Antibiotics. *Gastroenterology* 1999; 117(3): 750-1.
44. PETER G. ISAACSON. Lymphoproliferative Disorders of the Gastrointestinal Tract Pathology of the Gastrointestinal Tract. Eds. Si-Chun Ming, Harvey Goldman. Second Edition Williams & Wilkins, 1998. Chapter 17: 339-359.
45. ELAINE S. JAFFE, NANCY LEE HARRIS, HARALD STEIN, JAMES W. VARDIMAN. Pathology & Genetics:

- Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC Press). Lyon 2001.
46. Japanese Research Society for Gastric Cancer (1981). The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg*; 11: 127-145.
 47. KANAVAROS P, LAVERGNE A, GALIAN A, et al. Primary gastric peripheral T-cell malignant lymphoma with helper/inducer phenotype. First case with a complete histological ultrastructural, and immunochemical study. *Cancer* 1988; 61:1602-1610.
 48. KHOJASTEH A, HAGHSHENASS M, HAGHIGHI P. Current concepts in immunoproliferative small intestinal disease, a "third-world" lesion. *N Engl J Med* 1983, 308: 1401-1405.
 49. KLEIN PD, et al. The Gastrointestinal Physiology Working Group of Cayetano Heredia and the Johns Hopkins Universities. Water source as risk factor for HP infection in Peruvian children. *Lancet*; 1991, 337: 1503-1506.
 50. YASUHIRO KODERA, YOSHITAKA YAMAMURA, SHIGEO NAKAMURA, et al. The Role of Radical Gastrectomy With Systematic Lymphadenectomy for the Diagnosis and Treatment of Primary Gastric Lymphoma. *Annals of Surgery*. Lippincott-Raven Publishers, 1998. Vol 227. Number 1.
 51. MARIELE KOLVE, WOLFGANG FISCHBACH, AXEL GREINER, et al. Differences in endoscopic and clinicopathological features of primary and secondary gastric non-Hodgkin's lymphoma. *Gastrointestinal Endoscopy*. American Society for Gastrointestinal Endoscopy 1999. Vol 49. Number 3.
 52. NANCY LEE HARRIS, ELAINE S. JAFFE, HARALD STEIN et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994, 84 (5), 1361-1392.
 53. NANCY LEE HARRIS. Mature B-cell neoplasm. WHO histological classification of mature B-cell neoplasm. *Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. World Health Organization Classification of Tumours. Edited by Elaine S. Jaffe, Nancy Lee Harris, Harald Stein, James W. Vardiman. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon 2001. Chapter 6: 119-187.
 54. LEÓN-BARÚA R, RECAVARREN-ARCE S, GILMAN RH, et al. Can eradication of *Helicobacter pylori* prevent gastric cancer? *Drugs*. 1993; 46(3): 341-346.
 55. LEÓN-BARÚA R, RECAVARREN-ARCE S, BERENDSON R, et al. *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. *Rev. Gastroent*. 1995; Perú 15-S(1): S23-S27.
 56. LEWIN KJ, RANCHO DM, DORFMAN RF. Lymphomas of the Gastrointestinal Tract: A study of 117 cases presenting with Gastrointestinal disease. *Cancer* 1978; 42: 693-707.
 57. LLORENS S. PEDRO. Diagnóstico Endoscópico del Linfoma Gástrico Primario con Especial Referencia al Tipo MALT. XXVIII Congreso Panamericano de Enfermedades Digestivas. XV Congreso Panamericano de Endoscopia Digestiva. XII Congreso Uruguayo de Gastroenterología. Punta del Este - Uruguay, 28 de Setiembre al 04 de Octubre, 2003.
 58. C. MONTALBÁN, J. M. CASTRILLO, V. ABRAIRA, et al. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Annals of Oncology*. Kluwer Academic Publishers 1995. 6:355-362.
 59. ANDREA MORGNER, EKKERHARD BAYERDORFFER, ANDREAS NEUBAUER, et al. Malignant Tumors of the Stomach. Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics*. W.B. Saunders Company 2000. Vol 29. Number 3.
 60. ANDREA MORGNER, STEPHAN MIEHLKE, WOLFGANG FISCHBACH, et al. Complete Remission of Primary High-Grade B-Cell Gastric Lymphoma After Cure of *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Clinical Oncology* 2001. Vol 19. No 7: 2041-2048.
 61. A. MORGNER, E. BAYERDÖRFFER, A. NEUBAUER, et al. *Helicobacter pylori* associated gastric B cell MALT lymphoma: predictive factors for regression. *Gut* 2001; 48: 290-292.
 62. J.E. MORTON, M.J. LEYLAND, G. VAUGHAN HUDSON, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a review of 175 British National Lymphoma Investigation cases. *Br. J. Cancer* 1993. 67: 776-782.
 63. MOUBAYED P, KAISERLING E, STEIN H. T-cell lymphoma of the stomach, morphologic and immunological studies characterizing two cases of T-cell lymphoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987; 411:523-529.
 64. A F MULLER, A MALONEY, D JENKINS, et al. Primary gastric lymphoma in clinical practice 1973-1992. *Gut* 1995; 36: 679-683.
 65. MUSSHOF K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Strahlentherapie* 1977; 153:218-221.
 66. SHOTARO NAKAMURA, KOUHEI AKAZAWA, TAKASHI YAO, et al. Primary Gastric Lymphoma: A clinicopathologic Study of 233 Cases with Special Reference to Evaluation with the MIB-1 Index. *Cancer* 1995. Vol 76. No 8: 1313-1324.

67. SHOTARO NAKAMURA, TAKASHI YAO, KUNIIHIKO AOYAGUI et al. Helicobacter pylori and Primary Gastric Lymphoma: A Histopathologic and Immuno-histochemical Analysis of 237 Patients. *Cancer* 1997; 79:3-11.
68. NOBRE-LEITAO C, LAGE P, CRAVO M. et al. Treatment of gastric MALT lymphoma by Helicobacter pylori eradication : a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 732-736.
69. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *The American Society of Hematology*, 1997, 89; 11: 3909-3918.
70. MI-SUK PARK, KI WANG KIM, JEONG-SIK YU, et al. Radiographic findings of primary B-cell lymphoma of the stomach: Low-grade versus High-grade malignancy in relation to the mucosa-associated lymphoid tissue concept. *AJR* 2002; 179:1297-1304.
71. D. MAXWELL PARKIN, PAOLA PISANI, JACQUES FERLAY. Estimates of the Worldwide Incidence of 25 Major Cancers in 1990. *Int. J. Cancer*: 80, 827-841 (1999).
72. JULIE PARSONNET, PETER G. ISAACSON. Bacterial infection and MALT lymphoma. *The New England Journal of Medicine.* 2004, 350; 3: 213-215.
73. CARLOS PAYET G, ANDRÉS SOLIDORO, OSCAR MISAD y col. Linfomas del tracto gastrointestinal. *Acta Cancerológica* 1979, 18: 9-16.
74. PISCOYA A, BUSSALLEU A, COK J, et al. Comparación de los hallazgos histopatológicos entre las biopsias de la mucosa gástrica no neoplásica de pacientes con cáncer gástrico y las biopsias de la mucosa gástrica de pacientes dispépticos sin cáncer gástrico. *Rev. Gastroent.* 2001; Perú 21: 107-114.
75. M. RADERER, A. CHOTT, J. DRACH et al. Chemotherapy for management of localised high-grade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary? *Annals of Oncology* 2002, 13: 1094-1098.
76. RECAVARREN-ARCE S, LEÓN BARÚA R. COK J, et al. Helicobacter pylori and progressive pathology that predisposes to gastric cancer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1991; 26 (Suppl. 181): 51-57.
77. ENRICO ROGGERO, EMANUELE ZUCCA, GRAZIELLA PINOTTI, et al. Eradication of Helicobacter pylori Infection in Primary Low-Grade Gastric Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Annals of Internal Medicine.* 1995; Vol 122. No 10: 767-769.
78. A. ROHATINER. Report on a Workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Annals of Oncology* 1994, 5:397-400.
79. ELOY RUIZ, FERNANDO BARREDA, JUAN CELIS, et al. *Cáncer Gástrico: Historia Natural Diagnóstico y Resultados de Tratamiento.* INEN 1950 -1999. Informe Final del Proyecto de Investigación Financiado por CONCYTEC. 2002.
80. A RUSKONÉ-FOURMESTRAUX, A. LAVERGNE, P. H. AEGERTER, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori treatment. *Gut* 2001; 48:297-303.
81. SACKMANN M, MORGNER A, RUDOLPH B et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. *MALT Lymphoma Study Group. Gastroenterology* 1997; 113:1087-1090.
82. SALEM P, ANAISSIE E, ALLAM C, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas in the Middle East. A study of 417 patients with emphasis on special features. *Cancer* 1986; 58:1162-1166.
83. MASAYA SHIMODAIRA, YOSHIHISA TSUKAMOTO, YASUMASA NIWA et al. A Proposed Staging System for Primary Gastric Lymphoma. *Cancer* 1994; 73:2709-15.
84. M. A. SHIPP, D. P. HARRINGTON, et al. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. *NEJM* 1993; Vol. 329 No.14: 987 -994.
85. J. R. SIEWERT, D. KELSEN, K. MARUYAMA, et al. *Gastric Cancer: Diagnosis and Treatment.* Springer-Verlag, 2000.
86. ANDRÉS SOLIDORO, CARLOS PAYET, JUVENAL SÁNCHEZ, et al. Gastric Lymphomas: Chemotherapy as a Primary Treatment. *Seminars in Surgical Oncology* 1990; 6: 218-225.
87. ANDRÉS SOLIDORO, LUIS CASANOVA, JORGE OTERO, et al. Linfomas del Tracto Gastrointestinal: Una enfermedad neoplásica del subdesarrollo. *Rev. Gastroent. Perú* 1993; 13: 148-159.
88. STOLTE M, EIDT S. Lymphoid follicles in the antral mucosa: immune response to Campylobacter pylori. *F Clin Pathol* 1989; 42: 1269-71.
89. SPINELLI P, LO GULLOC, PIZZETTI P. Endoscopic diagnosis of gastric lymphomas. *Endoscopy* 1980; 12: 211-214.
90. G. STEINBACH, R. FORD, G. GLOBER et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med.* 1999; 131:88-95.
91. M. STOLTE, E. BAYERDÖRFFER, A. MORGNER, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002; 50 (Suppl III): iii19-iii24.
92. V. SANTHI SWAROOP. Endoscopic features of gastric non-Hodgkin's lymphoma. *Gastrointestinal Endoscopy.*

- American Society for Gastrointestinal Endoscopy 1999. Vol 50. Number 6.
93. B.G. TAAL, H. BOOT, P. VAN HEERDE et al. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut* 1996; 39: 556-561.
94. C. TONDINI, M. BALZAROTTI, A. SANTORO, et al. Initial Chemotherapy for primary resectable large-cell lymphoma of the stomach. *Annals of Oncology* 1997; 8:497-499.
95. ANTONIO TURSI, GIOVANNI CAMMAROTA, ALFREDO PAPA, et al. Variation of the endoscopy pattern of low-grade gastric malt-lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointestinal Endoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy* 1998. Vol 48. Number 2.
96. GUIDO N. J. TYTGAT MD. Lymphoma. *Endoscopic Oncology: Gastrointestinal Endoscopy and Cancer Management. ASGE Annual Postgraduate Course. May 22-23, 2002. pp: 73-76.*
97. J-C VAILLANT, A. RUSKONÉ-FOURMESTRAUX, P. AEGERTER et al. Management and long-term results of surgery for localized gastric lymphomas. *The American Journal of Surgery* 2000, 179: 216-222.
98. D.M. WEBER, M.A. DIMOPOULOS, D.P. ANANDU, et al. Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1994; 107(6):1835-8.
99. MAURITS J. WIERSEMA, KIMBERLY GATZIMOS, ROD NISI, et al. Staging of non-Hodgkin's gastric lymphoma with endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy and flow cytometry. *Gastrointestinal Endoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy* 1996. Vol 44. Number 6.
100. A. C. WOTHERSPOON. Gastric Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue and *Helicobacter pylori*. *Annu. Re. Med.* 1998. 49:289-99.
101. YOON SAM S., COIT DANIEL G., PORTLOCK CAROL S., et al. The Diminishing Role of Surgery in the Treatment of Gastric Lymphoma. *Lippincott Williams & Wilkins, Inc. Annals of Surgery.* 2004; Vol 240(1): 28-37.
102. EMANUELE ZUCCA, FRANCESCO BERTONI, ENRICO ROGGERO, and FRANCO CAVALLI. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*, Vol. 96 No. 2 (July 15), 2000: pp. 410-419.