

## TRABAJOS CIENTÍFICOS

# Linfomas primarios del estómago: resultados a largo plazo

Drs. CARLOS BENAVIDES C, ROBERTO BURMEISTER L, CARLOS GARCÍA C,  
SERGIO APABLAZA P, SERGIO COVACEVICH, PATRICIO RUBILAR O,  
FRANCISCO RICAURTE M, CARLOS PERALES

Servicio y Departamento de Cirugía, Hospital Clínico San Borja-Arriarán  
Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

### RESUMEN

El tratamiento de los linfomas primarios del estómago (LPE) ha sido por largo tiempo controversial. Los esquemas empleados van desde la cirugía sola o asociada a quimioterapia, quimio-radioterapia y últimamente quimioterapia exclusiva. La baja frecuente de la enfermedad no permite el desarrollo de grandes series randomizadas. Entre 1981 y el 2001 hemos seguido prospectivamente una serie de 70 pacientes con LPE tratados con cirugía sola o asociada a quimioterapia según el estadio, y cuyos resultados comunicamos con el objeto de que sirvan como referencias nacionales para la comparación con otras modalidades terapéuticas. Se trata de 70 pacientes sintomáticos diagnosticados mediante endoscopia, biopsia endoscópica y de médula ósea, y etapificación según la clasificación de Ann Arbor. Se practicaron gastrectomías tipo D2 sin esplenectomía. Cuando el compromiso linfonodal fue histológicamente confirmado se agregó un esquema de ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina y prednisona en 6 ciclos. Los pacientes fueron seguidos prospectivamente con una media de 89 meses. Se evaluaron los resultados inmediatos y la sobrevida según el método de Kaplan-Meier. El estado postoperatorio fue medido según la clasificación de Visick. Los LPE constituyeron el 4,5% de los tumores gástricos operados en ese período. La localización más frecuente fue el tercio distal (37%). La forma macroscópica más frecuente fue el tipo Bormann III con un 21,4%, presentándose como ulceraciones múltiples solo en un 9%. En 21,4% el diagnóstico fue inicialmente confundido con carcinoma. Dos pacientes corresponden a linfomas MALT que no respondieron a erradicación de *H. pylori*. Un paciente fallece en postoperatorio tras ser operado por hemorragia exanguinante (1,4%). De la serie 43% corresponden a Etapas I, 18,5% a Etapa II, y 38,5% a II<sub>2</sub>; 26% son de bajo grado histológico y 74% de alto grado. La sobrevida a 5 años fue de 96% para la etapa I y 74,3% para la II ( $p=0,0056$ ). La sobrevida de los de bajo grado fue de 91,6% y los de alto grado 76,4% ( $p=0,028$ ). La mejor sobrevida fue para los pacientes con tumores de bajo grado y etapa I (98%) y la peor para aquellos de alto grado etapa II (63%). Después de gastrectomía total y subtotal el 38% y 89% está en Visick 1 respectivamente. Aunque han aparecido terapias no resectivas la cirugía sigue teniendo un rol terapéutico importante en los LPE dado que proporciona una etapificación fidedigna, constituye terapia exclusiva en etapa I, evita complicaciones como son la perforación y sangrado y tiene morbimortalidad que se compara favorablemente con las otras modalidades terapéuticas.

PALABRAS CLAVES: *Linfomas gástricos, resultados tratamiento*

### SUMMARY

The treatment of the primary lymphoma of the stomach (LPE) has been in controversy for a long time. The used schemes go from the single surgery or associated with chemotherapy, quimioradiotherapy and

lately exclusive chemotherapy. The low frequency of the disease does not allow the development of high randomized clinical trials. Between 1981 and 2001 we have been following prospectively a series of 70 patients with LPE treated with single surgery or associated with chemotherapy according to the stage, and which results we report in order to serve as national references to the comparison with other therapeutic modalities. As concern of 70 symptomatic patients diagnosed by endoscopy, endoscopic and bone marrow biopsy, and staging according to Ann Arbor's classification. We performed gastrectomy type D2 without splenectomy. When the lymph node compromise was histologically confirmed a scheme of cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine and prednisone in 6 cycles was added. The patients were followed prospectively by an average of 89 months. The immediate results and the survival were evaluated according to Kaplan-Meier's method. The postoperative condition was measured according to Visick's classification. LPE's constituted 4.5% of the gastric tumors going to surgery during this period. The most frequent location was the distal third (37%). The most frequent macroscopic form was the Borman III type with 21.4%, appearing as multiple ulcerations only in 9%. In 21.4% the diagnosis was initially confused with carcinoma. Two patients correspond to MALT lymphoma that did not answer to *H. pylori*'s treatment. One patient died in postoperative after there being operated on by severe hemorrhage (1.4%). 43% of the series corresponds to Stages I, 18.5% to Stage II, and 38.5% to II<sub>2</sub>. 26% are low histological degree and 74% are high degree. The survival to 5 years was 96% to the stage I and 74.3% to the stage II ( $p=0.0056$ ). The survival of those of low degree was 91.6% and those of high degree 76.4% ( $p=0.028$ ). The best survival was for the patients with tumors of low degree and stage I (98%) and the worst for those with high degree stage II (63%). After total and subtotal gastrectomy 38% and 89% are in Visick 1 respectively. Even though non resective therapies have appeared, the surgery continues having an important therapeutic role in the LPE as provides a trustworthy staging, constitutes an exclusive therapy in stage I, avoids complications like perforation and bleed and has morbimortality that is compared favorably with other therapeutic modalities.

**KEY WORDS: Gastric lymphoma, late results**

## INTRODUCCIÓN

Si bien los linfomas primarios del estómago tienen una baja frecuencia constituyen la localización más frecuente de los linfomas extranodales, representando cerca del 25% de todos los casos.<sup>1,2,3</sup>

El tratamiento de los linfomas primarios (LPE) del estómago ha sido por largo tiempo controversial.<sup>1,2,4,5</sup> Diferentes modalidades terapéuticas han sido reportadas para el tratamiento de estos tumores con variables resultados. Si sumamos a esto los frecuentes cambios en las clasificaciones histopatológicas se hace en extremo confuso obtener una idea clara sobre el mejor tratamiento. Las alternativas terapéuticas actuales son la cirugía sola o asociada a quimioterapia o radioterapia, y la quimioterapia exclusiva o con radioterapia.<sup>2,5,6,7,8,9,10,11</sup> Sin duda que el objetivo final será obtener el máximo de sobrevida con la mínima morbilidad y con el menor costo para el paciente. Estas alternativas terapéuticas pueden ser efectivas bajo ciertas condiciones y cada una está asociada a complicaciones específicas las que deben ser adecuadamente comparadas. Dada la baja incidencia de la enfermedad y la variedad de situaciones clínicas que pueden darse, la realización de

estudios prospectivos randomizados se hace extraordinariamente difícil.

Durante los últimos años hemos acumulado una importante serie seguida prospectivamente cuyo tratamiento se ha basado en la resección gástrica para aquellos linfomas que comprometen solo el estómago, agregando quimioterapia coadyuvante en el caso de existir compromiso linfonodal. El objetivo del presente trabajo es comunicar esta experiencia con especial mención a los resultados a largo plazo, que podrán constituir cifras nacionales de referencia para la comparación con otras modalidades terapéuticas.

Desde 1981 al año 2001 se siguieron prospectivamente los pacientes diagnosticados como linfomas gástricos primarios del estómago en el Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Los pacientes fueron estudiados con endoscopia y biopsia más radiología de esófago, estómago y duodeno. Las biopsias fueron estudiadas con inmunohistoquímica complementaria a partir de 1997. Los pacientes fueron etapificados con Tomografía axial computarizada de abdomen y tórax y se les practicó además biopsia de médula ósea. Fueron sometidos a cirugía aquellos pacientes que solo presentaban compromiso localizado en el abdomen realizándose una resección gástrica total o subtotal dependiendo de la

**Tabla 1**  
**PRESENTACIÓN ENDOSCÓPICA**

|                        | %    |
|------------------------|------|
| Bormann III            | 21,4 |
| Bormann II             | 20   |
| Bormann IV             | 15   |
| Ulceraciones múltiples | 8,6  |
| Otras                  | 34,6 |

localización del tumor. Se practicó una disección linfática tipo D2 preservando el bazo. Los pacientes fueron etapificados según la clasificación de Ann Arbor modificada por Musshoff.<sup>12</sup>

Aquellos pacientes que presentaron compromiso linfonodal fueron sometidos a quimioterapia coadyuvante que consistió en ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina y prednisona (CHOP). Los pacientes fueron seguidos prospectivamente por los autores con una media de 89 meses. La supervivencia fue calculada según el método de Kaplan-Meier y se consideró significativo un  $p < 0,05$ . El estado postoperatorio tardío fue medido a 1 y 2 años mediante la clasificación de Visick.<sup>13</sup>

Entre el año 1981 y 2001 fueron operados 70 pacientes con linfomas primarios del estómago los que representaron el 4,5% de todos los tumores gástricos operados por nuestra institución en ese período. Cuarenta y dos son mujeres y 28 hombres con edades que van de 28 a 76 años. Todos los pacientes fueron sintomáticos destacando por frecuencia el síndrome ulceroso atípico. La localización preferente fue el tercio distal del estómago con un 37%. Las presentaciones endoscópicas más frecuentemente encontradas fueron el Bormann III en un 21,4% y Bormann II en un 20%. La forma macroscópica más clásicamente asociada a linfomas que es la de ulceraciones múltiples solo se encontró en el 8,6% (Tabla 1).

En quince pacientes (21,4%) del comienzo de la serie se hizo inicialmente el diagnóstico erróneo de carcinoma gástrico el cual fue corregido con el estudio de la pieza quirúrgica. Dos pacientes correspondieron a linfomas MALT de bajo grado que no respondieron a la erradicación del *Helicobacter*

**Tabla 2**  
**ETAPAS SEGÚN ANN ARBOR MODIFICADA**

|     | n  | %    |
|-----|----|------|
| I   | 30 | 43   |
| II1 | 13 | 18,5 |
| II2 | 27 | 38,5 |

*pilory* por lo cual fueron operados (2,8%). Un paciente fue operado por presentar hemorragia digestiva alta masiva requiriendo cirugía de urgencia y al cual debió practicarse una gastrectomía total. Sesenta y siete pacientes fueron resecados realizándose gastrectomía total en el 61,1% y subtotal en el 38,8%. Un paciente falleció en el período postoperatorio sin complicación quirúrgica según los hallazgos de la necropsia y debido a una sepsis estafilocócica (mortalidad operatoria 1,4%). Según la clasificación de Ann Arbor modificada<sup>12</sup> 43% correspondieron a Etapas I, 18,5% a etapas II<sub>1</sub>, 38,5% a etapas II<sub>2</sub> (Tabla 2). Invasión de órganos vecinos fue encontrado en el 14%. Tres pacientes presentaron asociación con adenocarcinomas (4,2%). La frecuencia según grado histológico fue: bajo grado 26% y alto grado 74%. La relación entre profundidad de la invasión tumoral y metástasis linfáticas fue: m:0%, sm: 7,1%, pm: 30%, ss: 100%, s: 66%. Treinta y un pacientes recibieron quimioterapia adyuvante presentando reacciones adversas mayores en 3 (9,6%). Los pacientes no resecados fueron sometidos a radioterapia local. La supervivencia a 5 años fue para la Etapa I: 96,7%, Etapa II 74,3% con  $p = 0,0056$  (II<sub>1</sub>: 83% y Etapa II<sub>2</sub>: 67%) (Figura 1). La supervivencia para los de bajo grado histológico de los tumores fue 91,6% y para los de alto grado 76,4% ( $p = 0,028$ ) (Figura 2). La supervivencia a 5 años asociando grado y etapa fue: bajo grado Etapa I y II 98 y 94% respectivamente; alto grado Etapa I 84% y Etapa II 63% (Tabla 3). La calidad de vida después de gastrectomía total fue Visick 1: 38% y Visick 2: 62%, y después de gastrectomía subtotal 89% y 11% respectivamente (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

La revisión de la literatura sobre el tratamiento de los linfomas primarios del estómago genera una importante confusión. La baja frecuencia de la enfermedad, la combinación de diferentes linfomas gastrointestinales,<sup>5,14</sup> de diferentes estadios y es-

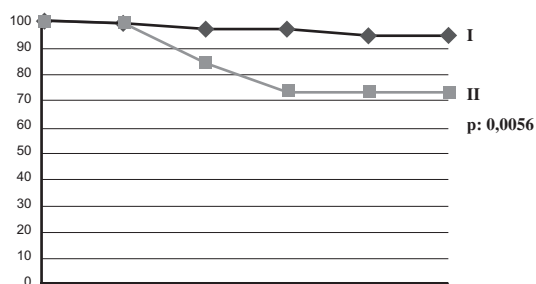


Figura 1. Supervivencia según Etapa Ann Arbor.

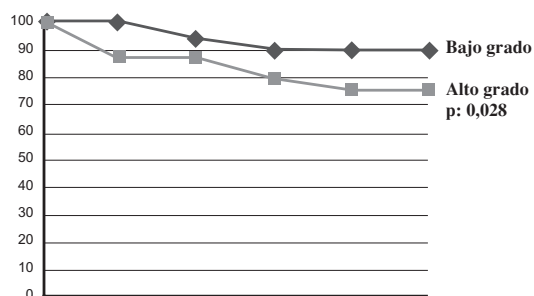


Figura 2. Supervivencia según grado histológico del tumor.

quemias terapéuticos generan información contradictoria y frecuentemente controversial.

La certeza del diagnóstico preoperatorio ha mejorado ostensiblemente básicamente con el empleo sistemático de las técnicas de inmunohistoquímica que han permitido dilucidar la frecuente confusión que ocurría muchas veces con el carcinoma indiferenciado.<sup>15,16</sup> Sin embargo Fischbach<sup>7</sup> reportó recientemente que el diagnóstico dado por las biopsias endoscópicas fue solo correcto en el 73% cuando se comparó con el resultado final obtenido de la pieza quirúrgica. Esto es dado por un no despreciable porcentaje de tumores con focos de alto y bajo grado de malignidad concomitantes. La etapificación preoperatoria sigue también ofreciendo dificultades a pesar de la mejoría de las imágenes de tomografías axiales y de la introducción de la endosonografía. En algunas series<sup>7</sup> el estado clínico determinado preoperatoriamente comparado con el dado por la pieza operatoria fue correcto solo en el 71%, ocurriendo sobreestimación y subestimación en un importante número de casos, especialmente con respecto al componente linfonodal. En suma debemos tener en cuenta que en ausencia de pieza operatoria, como ocurre en los tratamientos basados en quimio y/o radioterapia exclusiva, un número no despreciable de pacientes tienen una histopatología y una etapa clínica distinta a la establecida por las biopsias endoscópicas y la etapificación por imágenes.

Actualmente es ampliamente aceptado que los linfomas MALT de bajo grado con infección por *Helicobacter pylori* deben ser adecuadamente tra-

**Tabla 3**  
**SOBREVIDA A 5 AÑOS SEGÚN GRADO HISTOLÓGICO Y ETAPA CLÍNICA**

|            | Etapa I | Etapa II |
|------------|---------|----------|
| Bajo grado | 98%     | 94%      |
| Alto grado | 84%     | 63%      |

**Tabla 4**  
**CALIDAD DE VIDA DESPUÉS DE RESECCIÓN GÁSTRICA POR LINFOMA**

|          | Gastrectomía total | Gastrectomía subtotal |
|----------|--------------------|-----------------------|
| Visick 1 | 38%                | 89%                   |
| Visick 2 | 62%                | 11%                   |

tados con el objeto de lograr una efectiva erradicación de la bacteria, logrando con ello la regresión completa entre un 58 y 89% de los linfomas.<sup>6,7,11,17</sup> Cuando el linfoma compromete solo hasta la submucosa se pueden esperar remisiones cercanas al 100%, cifra que baja ostensiblemente cuando existe compromiso seroso.<sup>11,17,18</sup> Constituye también factor de baja respuesta a la erradicación la existencia de linfonodos perigástricos comprometidos en que se logra la remisión en solo un 33%.<sup>11</sup> Recurrencias suelen ocurrir en cifras que van del 9,5 al 12,5%, lo cual hace necesario un permanente y cercano seguimiento de estos pacientes.

La cirugía ha sido hasta ahora la alternativa terapéutica más frecuentemente empleada, ya sea sola o como componente de esquemas combinados. Los argumentos en favor de la cirugía se basan en la alta tasa de curación que proporciona como terapia exclusiva en la Etapa I como queda demostrado por nuestra serie y otras anteriormente comunicadas.<sup>2,4,7,19</sup> Posibilita, además, la mejor forma de etapificación dado que con la pieza quirúrgica se puede definir si el tipo histológico es único o mixto, la profundidad y el real compromiso linfonodal. Por otra parte la resección evita complicaciones tales como perforación o hemorragia que pueden ocurrir en rangos de 0,9 a 21% cuando se emplean radio o quimioterapia como tratamiento primario<sup>8,10</sup> y cuya cirugía de rescate tiene una alta morbimortalidad como ocurrió con el único paciente fallecido de nuestra serie.

Ultimamente han aparecido algunas series prospectivas no randomizadas como la de Koch<sup>8</sup> en que se emplea tratamientos conservadores en base a quimio y radioterapia que no muestran diferencias estadísticas con el grupo en que se emplea cirugía. Raderer<sup>9</sup> en base a la mayor quimiosensibilidad de los linfomas de alto grado trató una pequeña serie exclusivamente con quimioterapia (CHOP 6 ciclos) con respuestas completas en el 92% y sin recurrencia a 22 meses de seguimiento. A iguales beneficios terapéuticos entre las llamadas terapias conservadoras y las que emplean la cirugía creemos que el punto discriminador debe ser la morbimortalidad precoz y tardía que genera cada una de las vertientes terapéuticas. La morta-

lidad quirúrgica de nuestra serie fue de 1,4% con excelente calidad de vida postoperatoria como lo muestra la evaluación mediante la escala de Visick. Las cifras de mortalidad operatoria reportadas por otras recientes series oscilan entre el 0 y 1,5%,<sup>1,4,5,7,20</sup> cifras propias de centros especializados en cirugía gástrica y francamente menores a las esgrimidas frecuentemente en la literatura como argumento en contra de la cirugía. Usualmente la morbimortalidad de la quimio y radioterapia no son claramente mencionadas en las comunicaciones respectivas. En la serie de Raderer) la quimioterapia exclusiva presentó una mortalidad relacionada al tratamiento de 4% y en la de Fischbach<sup>7</sup> esta fue de 2,5%.

Sin duda que la última palabra en la terapéutica de los linfomas primarios del estómago no está dicha, pero pensamos que la cirugía sigue teniendo un rol importante dado que genera una adecuada etapificación, constituye terapia exclusiva de las etapas I, evita complicaciones de la quimioterapia coadyuvante como son la perforación y la hemorragia y tiene actualmente menor mortalidad que la quimioterapia exclusiva.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Takenaka T, Maruyama K, Kinoshita T *et al*: A prospective study of surgery and adjuvant chemotherapy for primary gastric lymphoma stage II. *Br J Cancer* 1997; 76: 1484-88.
2. Bozer M, Eroglu A, Ünal E, Eryavuz Y *et al*: Survival after curative resection for stage Ie and IJe primary gastric lymphoma. *Hepato-Gastroenterol* 2001; 48: 1202-05.
3. Kitamura K, Yamaguchi T, Okamoto K, Ichikawa D *et al*: Early gastric lymphoma. *Cancer* 1996; 77: 850-7.
4. Sano T, Sasako M, Kinoshita T *et al*: Total gastrectomy for primary gastric lymphoma at stages Ie and IJe: A prospective study of fifty cases. *Surgery* 1997; 121: 501-5.
5. Bartlett D, Karpech M, Filippa D *et al*: Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg* 1996; 223: 53-62.
6. Stephens J, Smith J: Treatment of primary gastric lymphoma and gastric mucosa associated lymphoid lymphoma. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 312-20.
7. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebel K *et al*: Primary gastric B cell lymphoma: Results of a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2001; 119: 1191-202.
8. Koch P, Del Valle F, Berdel W *et al*: Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3874-83.
9. Raderer M, Valencak J, Osterreicher C *et al*: Chemotherapy for treatment of patients with primary high grade gastric B-cell lymphoma of modified. *Ann Arbor Stages Ie and IJe. Cancer* 2000; 88: 1979-85.
10. Vaillant J, Ruskoné-Fourmestreaux A, Aegerter P *et al*: Management and long-term results of surgery for localized gastric lymphomas. *Am J Surg* 2000; 179: 216-22.
11. Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C *et al*: Conservative treatment of primary gastric low-grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: Predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 292-7.
12. Musshoff K: Klinische stadieneinteilung der Nicht-Hodkin-lymphome. *Strahlentherapie* 1977; 153: 218-21.
13. Visick Y: Postoperative quality of life after gastric resection. *Ann Surg* 1977; 34: 356-8.
14. Gobbi P, Ghirardelli M, Cavalli C *et al*: The role of surgery in the treatment of gastrointestinal lymphomas other than low-grade MALT lymphomas. *Haematologica* 2000; 85: 372-80.
15. Burmeister R, Benavides C, Fernández M *et al*: Linfomas gástricos. *Rev Chil Cir* 1984; 36: 455-8.
16. Burmeister R: Linfomas gastrointestinales. *Rev Chil Cir* 1998; 50: 110-18.
17. Sackmann M, Morger A, Rudolph B *et al*: Regression of gastric MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. *Gastroenterol* 1997; 113: 1087-90.
18. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A: Gastric mucosa-associated tissue. Lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 593-607.
19. Kodera Y, Nakamura S, Yamamura Y *et al*: Primary gastric B cell lymphoma: Audit of 82 cases treated with surgery and classified according to the concept of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Surg* 2000; 24: 857-62.
20. Kodera Y, Yamamura Y, Nakamura S *et al*: The role of radical gastrectomy with systemic lymphadenectomy for the diagnosis and treatment of primary gastric lymphoma. *Ann Surg* 1998; 227: 45-50.