

# LINFOMAS "MALT" DE ESTOMAGO

*Dr. Jorge Gallardo E.*

*Dra. Beatriz Comparini F.*

*Dr. Jorge Cárcamo C.\**

*Dr. Hans Harbst S. \*\**

*Dr. Miguel Fodor B.*

*Dra. Pamela Salman B.*

*Dra. Claudia Gamargo G.*

*Servicio de Oncología Departamento de Medicina,  
Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Universidad  
de Chile.*

\* *Departamento de Cirugía, Hospital Clínico José Joaquín  
Aguirre, Universidad de Chile.*

\*\* *Servicio de Radioterapia, Instituto Oncológico Dr.  
Caupolicán Pardo Correa.*

## INTRODUCCION

Durante largo tiempo los «**linfomas gástricos primarios**» representaron sólo 1 a 5% de todos los tumores malignos de estómago, pero en los últimos años estudios extranjeros evidencian un aumento real de la frecuencia de estos linfomas entre las enfermedades gástricas malignas(1). Un reporte reciente del Surveillance Epidemiology, the End Results Committee, el cual evaluó aproximadamente al 13% de la población estadounidense, encontró un incremento de 2 veces en la frecuencia de linfomas en la población mayor de 60 años. En Chile también se ha detectado un aumento en los linfomas gástricos primarios, desde 3,6 en 1987 a 5,6% en 1992(2).

Tanto los Linfomas de Hodgkin como los Linfomas no Hodgkin «nodales» pueden comprometer el estómago. En los adultos que mueren de linfoma generalizado, el -compromiso gástrico secundario ocurre en 29,4% de los casos (1). El tracto gastrointestinal representa la manifestación «extranodal» más frecuente de los Linfomas no Hodgkin y dentro de éstos el estómago es el órgano más afectado (tabla 1) (3).

En el año 1983 Isaacson y Wright (4) definieron al linfoma gástrico primario no Hodgkin como una

entidad clínico-patológica distinta de los linfomas ganglionares. Estos linfomas extranodales se originan en el tejido linfoide en sitios extraganglionares en el curso de enfermedades de tipo Inflamatorio (**MUCOSA ASSOCIATED Lymphoid Tissue MALT**), por lo que deben ser diferenciados de los linfomas que comprometen secundariamente el tracto digestivo. Se clasifican dentro de los linfomas de bajo grado, de células B, y tienen características morfológicas, inmunológicas y clínicas que los distinguen de otros linfomas 5 de bajo grado y también de procesos benignos. Los Linfomas MALT comprometen el tejido extranodal mucoso, principalmente en el tracto gastrointestinal, glándulas salivales, conjuntiva, pulmón y tiroides habiéndose descrito también en mama. Una característica fundamental de esta enfermedad es su lenta evolución.

En estómago, la edad promedio de presentación es de más o menos 60 años en los diversos estudios y la relación hombre/mujer es de aproximadamente 2:1. No hay diferencias significativas en la incidencia según nivel socioeconómico ni otros factores estudiados.

## ETIOPATOGENIA

En las glándulas salivales y en tiroides el «MALT» se adquiere como componente de una enfermedad autoinmune, tales como el Síndrome de Sjogren y la tiroiditis de Hashimoto.

Recientes estudios epidemiológicos e histopatológicos sugieren un rol del *Helicobacter pylori* asociado a gastritis, en la patogenia de los linfomas gástricos de tipo MALT. Sin embargo, la alta prevalencia del *H. pylori* asociado a gastritis por un lado, y la baja frecuencia del linfoma gástrico por el otro, hacen pensar que deben haber otros factores asociados. En un estudio con 110 pacientes examinados con Linfomas MALT de células B, el 92% presentaban tinción de hematoxilina-eosina

**Tabla 1**  
**Linfoma Gástrico: Sobrevida libre de enfermedad (SVLE) a 5 años**

Grupo	Etapa	N pac	Tto	SVLE 5 años (%)
Mallinckrodt Institute of Radiology (1983)	Todas	37	Op/RT/QT	61
	IE	22	Op/RT/QT	57
	IIE	15	Op/RT/QT	67
Massachusetts General Hospital (1983)	IE y IIE	26	Op/RT	58
M.D. Anderson Cancer Center (1984)	Todas	79	Op/RT/QT	54
	IE	35		76
	IIE	44		42
Australia	Todas	18	Op/QT (CVP)	94
	IE	10		(3,5 años)
	IIE	4		
M.D. Anderson Cancer Center (1988)	Todas	35		69
	IE	20	Biopsia+QT+RT	
	IIE	15	(CHOP-BLEO)	
Toronto (1988)	Todas	26	Op/QT	72
	IE	12	(COPP o CHOP)	(no SEE)
	IIE	14		
Netherlands Cancer Institute (1988)	IE	7	Biopsia+RT	86 (4 años SEE)

/: y/o; +: y; RT: Radioterapia; CVP: Ciclofosfamida, vincristina, prednisona; CHOP: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; BLEO: Bleomicina; COPP: Ciclofosfamida, vincristina, procarbina, prednisona; SEE: Sin evidencia de enfermedad.

Modificado de Principles and Practice of Radiation Oncology. Carlos A. Perez, Luther W. Brady 2nd edition. 1992

positiva para *H. pylori*. Esta alta frecuencia de infección por este germen es similar a la de otras condiciones en la cuales este organismo ha sido implicado (56-96% de pacientes con úlcera gástrica y 19 a 80% con cáncer gástrico), pero es sustancialmente más alto que lo encontrado en población sana: 50-60% (5,6). Numerosas publicaciones han confirmado que hay regresión de los tumores después de la erradicación de *H. Pylori* lo que indica que el crecimiento de estos linfomas podría depender en parte de esta bacteria (7-9).

La mayoría de los linfomas de tipo MALT son de

tipo B de bajo grado y se caracterizan por estar compuestos por células de tipo centrocítico, las que al parecer derivan de las células linfoides normales que se encuentran en la periferia de los folículos de las placas de Peyer. Debido a su patrón de «homing» a las mucosas, es muy probable que los linfomas MALT expresen moléculas de adhesión en la superficie, las cuales reconocen el tejido mucoso como su 'hogar'. Ya que los linfomas se pueden considerar como desórdenes de linfocitos enfermos, es muy posible que el linfocito precursor de estos linfomas MALT sea uno cuyo lugar de residencia esté en algún tejido mucoso. Una molécula que es

buena candidata a jugar un rol importante en estos linfomas es la CD44, ya que ésta reconoce los tejidos mucosos.

## **HISTOLOGIA E INMUNOHISTOQUIMICA**

Los tumores se localizan con mayor frecuencia en el cuerpo y el antro gástrico (80%), y ocupan más de un área anatómica en el 12% de los casos (10). Generalmente son lesiones únicas (85%). En el momento del diagnóstico el 51 % de los casos presenta tumores de más de 5 cm de diámetro. Al corte son característicamente de color blanco o amarillo. Macroscópicamente pueden presentarse como una lesión ulcerativa (60%), o como una lesión infiltrante (37%) que causa un engrosamiento uniforme de las paredes gástricas. El crecimiento tumoral de tipo exofítico se ve en el 20% de los casos (10).

Estos linfomas se originan en la zona marginal de los ganglios, se componen de una población de linfocitos pequeños con atipias citológicas variables con agregados de célula monocitoides, células plasmáticas y células centrocitoides, a diferencia de los otros linfomas de células B en que la población neoplásica es monótona y monomórfica. A nivel gastrointestinal es característica la formación de lesiones linfoepiteliales, esto es agregados de células tumorales que invaden glándulas en forma individual produciendo la formación de espacios epiteliales llenos de células tumorales (11,12). En la piel las lesiones de la Mycosis Fungoides son histológicamente similares a las lesiones del MALT.

Fenotípicamente expresan marcadores de estirpe B maduro pero su negatividad para CD-5 los diferencia claramente de los linfomas centrocíticos y de los linfomas de linfocitos «poliposis linfomatosa». Estos siguen un curso clínico mucho más agresivo y la supervivencia media es de 3 años mientras que los MALT usualmente sobreviven de 10 a 20 años o más.

Los linfomas MALT son de evolución muy lenta, por lo que años atrás, antes de que se contaran con las técnicas para determinar monoclonalidad, fueron incorrectamente denominados pseudolinfomas.

En estómago existen también linfomas MALT de alta malignidad, que en ocasiones están mezclados con linfomas de baja malignidad. En los linfomas de alta malignidad, hay blastos que se presentan como racimos u hojas, a menudo contienen citoplasma plasmocitoideo, y la invasión glandular es un evento poco frecuente.

Los estudios inmunohistoquímicos han demostrado que en aquellos casos que existen tumores de bajo grado mezclado con tumores de alto grado, las células neoplásicas de ambos tumores expresan la misma variedad de cadena liviana. La relación íntima entre las presentaciones histológicas y la idéntica restricción de cadena liviana sugiere que el componente de «alto grado» crece a través de una transformación blástica, a partir del componente de bajo grado (13).

En los Linfomas no Hodgkin «nodales» se ha demostrado que es posible una transformación desde un linfoma de bajo grado a un linfoma de alto grado. Los estudios de genéticos, inmunohistoquímica y cariotipo han dado pruebas convincentes en tal sentido.

## **ALTERACIONES GENETICAS EN LINFOMAS MALT**

Los linfomas MALT han sido estudiados para determinar si presentan la traslocación (14;18) o la traslocación (11;14) las cuales se encuentran en el 75% de los linfomas foliculares y 50% de los centrocíticos respectivamente. Hasta ahora no se ha encontrado ninguna de estas dos traslocaciones en los linfomas MALT lo cual es otro punto que los diferencia biológicamente de estos otros dos tipos de linfomas.

Estos linfomas MALT se asocian también con las trisomías 3, 7 y 12 (14).

## **EVOLUCION CLINICA**

El concepto de MALT tiene importancia clínica e implicancia pronóstica:

Estos linfomas tienen crecimiento lento, baja agresividad y tienden a permanecer localizados por muchos años. En un estudio de 372 pacientes el 91% de los tumores se detectaron en etapa IE y IIE, sólo 3% en etapa IIIIE y 6% IVE (10).

Los linfomas MALT ocasionalmente debutan con lesiones multicéntricas como por ejemplo compromiso bilateral de la conjuntiva o con lesiones en el intestino y amígdala simultáneamente.

Las recaídas de estos linfomas B de bajo grado pueden ocurrir incluso hasta 14 años después del diagnóstico. Estas ocurren casi exclusivamente dentro del tracto gastrointestinal incluyendo anillo de Waldeyer y parótidas, pudiendo existir recaídas focales en otros órganos con tejido linfóideo.

## DIAGNOSTICO

Hasta hace poco el diagnóstico de un linfoma gástrico primario se consideró como un diagnóstico de exclusión de una localización secundaria, en el contexto de una enfermedad diseminada. Actualmente los hallazgos histopatológicos de la biopsia gástrica junto con las determinaciones histoquímicas son los elementos centrales en el diagnóstico.

Una vez realizado el diagnóstico histológico se debe realizar un examen clínico que debe incluir un minucioso examen de los linfonodos; debido al compromiso frecuente del anillo de Waldeyer se debe examinar esta región idealmente con un nasofibroscopio y tomar biopsias en el caso de existir lesiones sospechosas.

Se deberían realizar los siguientes exámenes de laboratorio e imagen:

- Hemograma VHS, LDH, Pruebas hepáticas, Creatininemia, Beta2-Microglobulinemia.
- Radiografía de tórax antero-posterior y lateral, en caso de ser sospechosa se debe evaluar con TAC de tórax.
- Radiografía de estómago duodeno eventualmente con doble contraste.

- TAC de abdomen.
- Biopsia de médula ósea (citología e histología).

## • ENDOSCOPIA EN DIAGNOSTICO DE MALT:

Actualmente la endoscopia con biopsia y citología permite hacer el diagnóstico preoperatorio en la mayoría de los casos (2,15,16). La experiencia chilena con este método permitió hacer el diagnóstico de «enfermedad gástrica maligna» en 93% de los casos de los linfomas gástricos y sólo un 36% de éstos fue calificado como un linfoma.

Seifert et al informa que el diagnóstico correcto de linfoma gástrico fue obtenido por biopsia endoscópica en el 98.5% de los pacientes de su serie (65/66), mediante endoscopías repetidas, con la toma de múltiples biopsias (5-10), realizadas cada 4 semanas cuando el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin no fue confirmado claramente en el primer examen, (50% de los casos). Los autores diferencian entre dos grupos de acuerdo a los hallazgos de la endoscopia: Tumores de tipo exofítico y tumores de tipo infiltrativo. En los primeros el diagnóstico es más fácil: 77% de los casos fueron positivo en la primera endoscopia. El de tipo infiltrativo es más difícil de diferenciar de otras patologías gástricas tales como las úlceras pépticas el cáncer gástrico incipiente. En este segundo grupo el diagnóstico fue correcto en el primer examen sólo en el 33%, requiriendo un promedio de 2,9 exámenes complementarios para confirmarlo.

Es relativamente frecuente, en especial en lesiones incipientes, que se requiera de más de una sesión de biopsias para lograr el diagnóstico de linfoma gástrico. Cuando se obtiene sólo una pequeña cantidad de células, el diagnóstico diferencial entre linfoma y carcinoma anaplástico es a menudo imposible. Frecuentemente las biopsias contienen abundante material necrótico e inflamación agregada, por ello no es posible efectuar una tipificación exacta del material, pero la **técnica de la mucosectomía** permite proporcionar abundante material lo cual facilita los estudios.

En el diagnóstico diferencial entre carcinoma indiferenciado y linfoma, son útiles las técnicas de inmunohistoquímica. Ocasionalmente puede ser de gran utilidad la «reacción en cadena de polimerasa» (PCR) para la detección de poblaciones monoclonales de células B.

#### • ECOGRAFIA TRANSENDOSDOPICA

En los linfomas gástricos la profundidad de la invasión tumoral de la pared y el compromiso ganglionar son importantes en la determinación del tipo de terapia y en la definición de factores pronósticos. Sin embargo con la TAC no es posible definir correctamente la profundidad ni el compromiso de los ganglios vecinos.

La ecografía transendoscópica (17,18) permite la visualización de 5 diferentes capas de ecogenicidad distintas, las cuales se corresponden en forma precisa con las capas de la pared gástrica. Este examen permite identificar con una muy alta sensibilidad y especificidad la profundidad del compromiso tumoral de la pared (sensibilidad de 92%) y de los ganglios

regionales donde tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80%. Los nuevos equipos incorporan además un canal para biopsia y cepillado citológico lo cual mejora aún más la capacidad diagnóstica del examen.

#### FACTORES PRONOSTICOS EN LINFOMAS MALT.

1. CLASIFICACION HISTOLOGICA: En la clasificación histológica se recomienda el uso de la clasificación de la «Working Formulation» o bien la «Clasificación de Kiel»

2. CLASIFICACION CLINICA: En la etapificación clínica de los linfomas gastrointestinales se utiliza la clasificación de **Ann-Arbor** con la modificación según **Musshoff** en la cual el estadio II por razones pronósticas se divide en estadio II 1E y II 2E (Tabla 2).

La presencia de fiebre sin otra causa, baja de peso importante, o sudoración profusa etapifica al paciente en categoría «B». En la ausencia de esos síntomas debe ser catalogada como «A»

**Tabla 2**  
**Etapificación de los Linfomas gastrointestinales según Musshoff**

<b>Etapa IE</b>	Linfoma limitado a uno o más sitios del tubo gastrointestinal, a un lado del diafragma sin compromiso de los linfonodos Etapa IE1: Compromiso de la mucosa y submucosa Etapa IE2: Compromiso más allá de la submucosa
<b>Etapa IIE</b>	Linfoma localizado en uno o dos sitios gastrointestinales, en un lado del diafragma, con infiltración de linfonodos. Cualquier grado de invasión en profundidad de la pared intestinal o gástrica Etapa IIE1: Compromiso linfático regional Etapa IIE2: Compromiso linfático fuera del área ganglionar regional
<b>Etapa IIIE</b>	Compromiso localizado en tejido linfático en el tracto gastrointestinal o linfonodos a ambos lados del diafragma
<b>Etapa IVE</b>	Diseminación hematógena a órganos o tejidos no gastrointestinales

Adaptación de la clasificación de Ann Arbor para los linfomas primarios extranodales: Musshoff K. Klinische Stadieneinteilung der nicht-Hodgkin Lymphome. Strahlentherapie, 1977; 153:218-221

3. **TAMAÑO TUMORAL:** Los tumores de diámetro mayor a 5 cm. evolucionan con un peor pronóstico. En otros estudios han separado los tumores en 7 y 10 cm.

4. **OTROS FACTORES PRONOSTICOS** importantes de sobrevida en linfomas gástricos primarios: son infiltración de baja profundidad y resección radical.

Todos estos factores están estrictamente intercorrelacionados.

### **ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS DE LOS LINFOMAS GASTRICOS MALT**

Esta es una entidad recientemente descrita, sin estudios clínicos de seguimientos prolongados, por lo que no existe un consenso sobre la mejor terapia. Se puede emplear cirugía, radioterapia y quimioterapia. El enfoque terapéutico debe estar definido según los siguientes fundamentos: Etapa clínica y variedad histológica.

#### **CIRUGIA**

La cirugía es la alternativa terapéutica más antigua como modalidad puede ser utilizada en las siguientes situaciones:

##### **1. Cirugía como procedimiento de urgencia**

La cirugía está indicada en pacientes con lesiones obstructivas, sangrantes o perforadas. Se ha descrito que la hemorragia se puede presentar hasta en el 20 al 30%, de los casos, en cambio las tasas de perforación y/o obstrucción son mucho más bajas. La hemorragia severa y la perforación que requieren cirugía inmediata se ve en menos del 10% de los pacientes que presentan esta complicación. La gastrectomía subtotal es el procedimiento de elección en los pacientes que requieren cirugía de urgencia ya que la sutura simple de la pared gástrica o la ligadura del vaso sangrante son procedimientos que se deben llevar a cabo sólo si el estómago es irresecable. Las alteraciones de la cicatrización en el tejido neoplásico son frecuentes.

En los pacientes con obstrucción pilórica la resección es preferible a los procedimientos derivativos y a la simple yeyunostomía.

##### **2. Cirugía como tratamiento primario**

Algunos investigadores están a favor de la resección de los linfomas gástricos primarios por las siguientes razones:

- a. La resección del espécimen es útil para la tipificación histológica que en muchos casos puede influenciar las decisiones terapéuticas. La profundidad de la infiltración tumoral de la pared gástrica, el tamaño tumoral y el patrón de crecimiento multifocal son factores pronósticos que pueden ser evaluados con el examen anatomopatológico de la pieza operatoria. Taal et. al. reportaron que la reetapificación fue necesaria en un considerable número de pacientes luego de la laparotomía.
- b. La resección primaria es altamente curativa en tumores localizados. La sobrevida a 5 años va del 69 al 87% en la etapa I, independientemente del grado histológico. En tumores de bajo grado de malignidad la sobrevida es mayor al 90%.
- c. La larga evolución que presentan los linfomas tipo MALT de bajo grado como enfermedad localizada puede representar otro argumento en favor de la terapia local.
- d. La resección tumoral puede prevenir las complicaciones tales como la hemorragia y la perforación.

En la literatura las recomendaciones para tratamientos quirúrgicos predominan en un rango que va desde la cirugía agresiva hasta actitudes más conservadoras.

##### **Desventajas de la cirugía:**

1. La laparotomía y la resección se asocian con una alta tasa de morbilidad y mortalidad. En las serie de «The University of Texas MD Anderson Cancer Center» y la de «Mount Sinaí» y la de «Memorial Sloan-Kettering Cancer Center» las tasas de mortalidad fueron 16,18 y 9,5% respectivamente (19-21).

2. La resección gástrica sólo es posible en aproximadamente 2/3 de los pacientes.
3. La cirugía puede curar sólo una proporción de los pacientes que son generalmente portadores de linfomas de bajo grado.
4. La endoscopia actualmente puede dar un diagnóstico en la mayoría de los pacientes.
5. La conservación del estómago tiene beneficios.
6. En la mayoría de los casos no es urgente realizar una cirugía, y es posible intentar con tratamientos conservadores, reservando esta terapia sólo para aquellos pacientes que fracasaron a la terapia indicada.

### **LA QUIMIO-RADIOTERAPIA COMO ALTERNATIVA TERAPEUTICA PARA EL LINFOMA GASTRICO**

El tratamiento tradicional para el linfoma gástrico ha sido la resección quirúrgica completa con radioterapia y/o quimioterapia postoperatoria. El tratamiento quirúrgico exclusivo del linfoma MALT requiere continuar con un seguimiento estrecho del paciente dado que se trata de una enfermedad multifocal.

La mayoría de los estudios con seguimiento largo reportan una sobrevida mayor cuando se agregó terapia adyuvante. En una revisión del Hospital Princess Margaret los pacientes con tumores en Etapa 'A y IIA tratados mediante resección y radioterapia postoperatoria con dosis bajas entre 20 y 25 Gy (2000 y 2500 rad) tenían una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 86%. En este grupo favorable de pacientes la profundidad de invasión de la pared gástrica no afectó la sobrevida. Otros grupos han demostrado buenos resultados con quimioterapia sola o terapia combinada. Es incierto aún si estos resultados son atribuibles a la cirugía, a la reducida masa tumoral que permitió la resección o la terapia adyuvante.

Los últimos años se han publicado ensayos que demuestran que la quimioterapia exclusiva o asociada a la radioterapia puede tener resultados parecidos. Maor del MD Anderson Cancer Center publicó en 1992 una serie de 34 pacientes tratados con quimio

y radioterapia, sin cirugía. Seis pacientes fallecieron de enfermedad recurrente y 2 de toxicidad por el tratamiento. De los 26 pacientes que sobrevivieron 24 no requirieron gastrectomía.

El Netherlands Cancer Institute publicó varios trabajos de su experiencia en pacientes con linfoma gástrico en Etapa I y II tratados con radioterapia exclusiva o quimio-radioterapia. De 7 pacientes en Etapa I y II tratados con radioterapia exclusiva 1 falleció por enfermedad (15%). El tratamiento radiante se realizó administrando 20 Gy en 15 fracciones sobre todo el abdomen y agregando una dosis de 20 Gy (en 10 fracciones) sobre todo el estómago y la región para-aórtica de 1-2 a L3. Los pacientes en Etapa II se trataron con quimioterapia de inducción, en estos casos la irradiación se reducía a dosis entre 12 y 15 Gy sobre el abdomen total y la dosis final sobre el estómago sólo alcanzaba 25 a 30 Gy. Se protegía el riñón derecho por el campo posterior pero no así el riñón izquierdo. El re análisis publicado en 1993 de los pacientes Etapa I y II tratados sin cirugía mostró una sobrevida libre de enfermedad de 85% y 58% para las Etapas I y II respectivamente. Estos buenos resultados deben ser analizados con cierta cautela dado que la quimioterapia puede ser curativa en los linfomas difusos de células grandes pero no existe evidencia para la curación en los linfomas de bajo grado.

El uso de la radioterapia en lugar de la resección quirúrgica se debe analizar en el contexto de su toxicidad. Dosis moderadas de radiación (35 a 45 Gy) producen tasas altas de control local pero la dosis a la que es expuesto el riñón izquierdo sobrepasa su nivel de tolerancia (17 Gy). Todavía no disponemos de estudios que permitan comparar la morbilidad a largo plazo de la quimioradioterapia versus la cirugía.

En algunos casos excepcionales, tales como enfermos muy avanzados en edad o con complicaciones médicas serias, pero con formas localizadas de linfoma MALT.

En el caso de un linfoma gástrico irresecable la recomendación es comenzar con una quimioterapia

de inducción a base de adriamicina como el CHOP y completar la terapia con la irradiación del estómago y los linfonodos regionales adyacentes.

En los «linfoma nodales» la quimioterapia ha demostrado buenos resultados, lo cual ha estimulado recientemente el reemplazo de la cirugía por esta modalidad de terapia en los linfomas MALT. Existen estudios con combinaciones poco tóxicas tal como COP o CHOP, o incluso monoterapia con ciclofosfamida. En resultados obtenidos en estudios clínicos se ha observado que en los pacientes en etapa IE tratados con cirugía o tratados con quimioterapia exclusiva la sobrevida a 5 años es igual, sin observarse complicaciones hemorrágicas o de otra índole. Por esta razón los autores consideran que en esta etapa de la enfermedad el tratamiento de elección es la quimioterapia (22) agregando radioterapia tal como lo hacemos para los linfomas de bajo grado localizado.

## **ERRADICACION DE H. PYLORI COMO TERAPIA ANTITUMORAL**

La erradicación de H. pylori durante el curso de un linfoma MALT de bajo grado ha permitido la desaparición completa de un porcentaje importante de casos. El tratamiento antibacteriano se realiza con Bismuto u Omeprazol o ambos, combinados con Amoxicilina y Metronidazol, con lo que se logra una erradicación bacteriana en más de 90% de los casos y desaparición total o parcial del tumor en 60% de los casos. Las evaluaciones clínicas se realizan con endoscopías seriadas (7).

## **ALTERNATIVAS DE TERAPIAS SEGUN HISTOLOGIA Y ETAPA CLINICA**

### **1. LINFOMAS DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD:**

#### **Etapa I:**

En esta etapa se puede emplear una de las siguientes alternativas:

- Erradicación de H. pylori con Omeprazol más Amoxicilina con o sin Metronidazol. En caso de

fracaso puede continuarse con quimioterapia.

- Quimioterapia primaria con 4 ciclos de CHOP, más radioterapia. En caso de fracaso se debe realizar quimioterapia de segunda línea y/o eventualmente cirugía de rescate.
- Cirugía primaria: Gastrectomía total o subtotal. Si la gastrectomía fue incompleta debe agregarse radioterapia y/o quimioterapia.

#### **Etapa II E1:**

En esta etapa se puede emplear una de las siguientes alternativas:

- Radioterapia y quimioterapia primaria: 6 ciclos de CHOP-Bleo seguidos de Radioterapia de las regiones comprometidas. En caso de fracaso el rescate debe ser con quimioterapia de segunda línea y/o cirugía.
- Cirugía primaria: Gastrectomía total o subtotal. Si la extirpación del tumor fue incompleta debe agregarse radioterapia y/o quimioterapia.

#### **Etapa II E2:**

La enfermedad, al igual que en las etapas anteriores, debe ser tratada con propósitos curativos. Se puede emplear uno de los siguientes esquemas:

- Quimio-radioterapia primaria: 6 ciclos de CHOP-Bleo seguidos de radioterapia. En caso de fracaso el rescate debe ser con quimioterapia de segunda línea y/o cirugía.
- Cirugía primaria: Gastrectomía total o subtotal más radio o quimioterapia adyuvante.

#### **Etapas III y IV:**

En estas etapas el compromiso tumoral es de carácter sistémico por lo que las terapias locales no juegan un rol fundamental. El tratamiento de elección es la quimioterapia con 6 ciclos de CHOP-Bleo.

Se debe realizar cirugía en caso de complicaciones: Hemorragia, perforación u obstrucción.

### **2. LINFOMAS DE ALTA MALIGNIDAD**

Dada la agresividad de esta variedad histológica, la

cual tiende a ser rápidamente diseminada, todas las etapas deben ser tratadas mediante quimioterapia con 6 ciclos de CHOP-Bleo. Los linfomas localizados pueden ser tratados inicialmente con quimioterapia mas radioterapia.

## RECAIDA

La recaída del linfoma del tracto gastrointestinal después de una remisión completa requiere distintas

formas de tratamiento. La enfermedad generalizada necesita una terapia sistémica, mientras que una recurrencia local o una diseminación específica en MALT puede ser tratada con cirugía, modalidad no quirúrgica o ambas.

El manejo óptimo de estos pacientes debe ser discutido entre los especialistas en cirugía, radioterapia y oncología.

**Tabla 3**  
**Frecuencia de los LNH extranodales del tracto digestivo**

	Estómago	Intestino delgado	Región ileocecal	Intestino grueso
Frecuencia	69%	15%	5%	11%
Baja Malignidad	48%	20%	22%	77%
Alta Malignidad	52%	80%	78%	23%

H.J.Schmoll, PV. Fink, Kompendium Internistische Onkologie, Springer-Verlag Berlin, 1987. Pag. 149 a 253

## BIBLIOGRAFIA

- Hayes J, Dunn E. «Has the incidence of Primary Gastric Lymphoma Increased? Cancer 63: 2073-2076, 1989.
- Pisano R, Llorens P, Levy I, et als. «Linfomas gástricos primarios. Análisis de 36 casos.» Rev Med Chile 122: 1031-36, 1994.
- Schmoll H-J. «Non-Hodgkin-Lymphome. En libro de Schmoll H-J, Fink PU. «Kompendium Internistische Onkologie» Pag. 149-253, Editorial Springer Verlag, Berlin, Alemania Federal, 1988.
- Isaacson P, Wright D. «Malignant Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. A distinctive Type of S-Cell Lymphoma.» Cancer 52:1410-1416, 1983.
- Wotherspoon A, Ortiz-Hidalgo C, Falzon M, Isaacson P. Helicobacter pylori associated Gastritis and Primary B-cell Gastric Lymphoma.» Lancet Vol 338:1175-76, Nov 9,1991.
- Parsonnet: J, Friedman G, Vandersteen D et al. «Helicobacter pylori Infection and the Risk of Gastric Carcinoma.» N Engl J Med 325:1127-31,1991.
- Hussell T, Isaacson P, Crabtree J, et al. «The Response of Cells from Low-grade B cell Gastric Lymphomas of Mucosa-associated Lymphoid Tissue to Helicobacter pylori.» Lancet Vol 342, Sep 4, 571-74, 1993
- Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. «Eradication of Helicobacter Pylori Infection in Primary Low-grade Gastric Lymphoma of

- Mucosa-Associated Lymphoid Tissue». *Ann Intern Med*, May 15, 122(10): 767-9, 1995.
9. Stolte M. «Helicobacter Pylori Gastritis and Gastric MALT Lymphoma.» *Lancet* Vol 339 March 21: 745-6, 1992.
  10. Radaszkiewicz T, Dragosics S, Bauer P. «Gastrointestinal Malignant Lymphomas of the Mucosa-Associated Lymphoid Tissue: Factors Relevant to Prognosis». *Gastroenterology* 102:1628-38, 1992.
  11. Isaacson P, Wright D. «Extranodal Malignant Lymphoma Arising from Mucosa Associated Lymphoid Tissue». *Cancer* 53: 2515-24, 1984.
  12. Banks PM. «Newly Recognized Variants of Non-Hodgkin's Lymphomas.» *Hematology/Oncology Clinics North America*. Vol 5: 935-953, 1991.
  13. Chan JKC, Ng CS, Isaacson P. «Relationship between High-grade Lymphoma and Low-grade B-cell Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma (MALToma) of the Stomach». *Am J Pathol* 1990, 136: 1153-1164.
  14. Wotherspoon AC, Pan L, Diss TC, Isaacson P. «Cytogenetic Study of B-cell Lymphoma of Mucosa-associated Lymphoid Tissue». *Cancer Genet Cytogenet* 58: 35-38, 1992.
  15. Fleming I, Mitchell S, Dilawari RA. «The role of Surgery In the Management of Gastric Lymphoma». *Cancer* 49:11 3541, 1982.
  16. Fischbach W, Kestel W, Kirchner T, et al. «Malignant Lymphomas of the Upper Gastrointestinal Tract . Results of a Prospective Study in 103 Patients *Cancer* 70: 1075-1080, 1992.
  17. Fujishima H, Misawa Tadashi, Maruoka Akira et als. «Staging and follow-up of primary gastric lymphoma by endoscopic ultrasonography». *Amer J Gastroent.* 1991, Vol 86 N 6: 719-724
  18. Caletti G, Ferrari A, Brocchi E et al. «Accuracy of Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis and Staging of Gastric Cancer and Lymphoma». *Surger»'* 113:1 14- 27, 1993.
  19. Maor MH, Maddux B, Osborne BM, et al. «Stage IE and IIE Non-Hodgkin's Lymphoma of the Stomach.» *Cancer* 54:2330-2337, 1984.
  20. Naqvi MS, Burrow L, Kark AE. «Lymphoma of the Gastrointestinal Tract Prognostic Guided Based on 162 Cases.» *Ann Surg* 170: 221-231,1989.
  21. Weingrad ON, Decosse JJ, Sherlock P, et als. «Primary Gastrointestinal Lymphoma: a 30-year Review. *Cancer* 49: 1258-1265, 1982.
  22. Gangi S, Constanzo MP, Prosperini U, et al. «Il trattamento del linfoma gastrico primitivo negli stadi IE/IIIE.» *Ann Ital Chir* May-June 65 (3) 331-3; discusion en Pag.

## RESUMEN

Se describe los linfomas gástricos derivados de tejido linfático asociado a mucosas ( MALT ), señalando aspectos etiopatogénicos; características biológicas tales como histología, inmunohistoquímica y alteraciones cromosómicas; algunos aspectos clínicos y terapéuticos, especialmente quimio y radioterapia.

## SUMMARY ( ABSTRACT )

A description of gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue ( MALT ) origin, is made, describing etiopathogenic aspects; biological features, such as histology, immunohistochemistry and chromosomal abnormalities; some clinical aspects and therapeutical implications, with emphasis on radio and chemotherapy .