



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

1209
127
2eg

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza"

LINFOMA GASTRICO PRIMARIO

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL
P R E S E N T A:

DR. RENNY DEL VALLE GARCIA MARCANO



IMSS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1996



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A Consuelo mi esposa y a mis hijos:

Renny Alejandro

Blanca Carolína

Jesús Daniel

Carlos Andrés

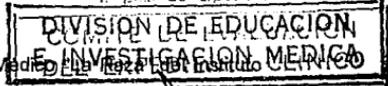
**A mis Padres Jesús y Blanca
Fuente de ejemplo e inspiración**

A mis hermanos



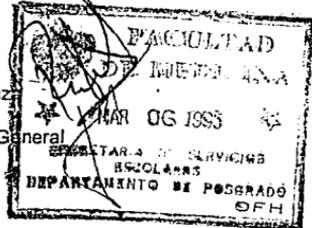
AGRADECIMIENTOS

hospital de especialidades



Al Hospital de Especialidades Centro Médico de la Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social y especialmente al

Dr Arturo Robles Páramo Jefe de Enseñanza
Dr José Fenig Rodríguez Jefe de Cirugía General
Dr Jesús Arenas Osuna Asesor de Tesis



Médicos adscritos al servicio de cirugía general del HECMR y del HGCMR.

Al Instituto Nacional de Cancerología de la Secretaría de Salubridad y asistencia por las facilidades prestadas para la realización de este estudio, principalmente al:

Dr José Luis Ramírez Gaytan Jefe de enseñanza
Dr Juan Manuel Ruiz Molina Jefe de Gastroenterología
Dr Roberto Herrera Goepfert Adscrito al depto. de Patología
Dr Noé Castañeda Soto Adscrito al depto. de Oncología Médica
Dra Isabel Zeichner Ganz Jefe del depto. de Epidemiología

INTRODUCCION

El linfoma gástrico primario (LGP) es un tumor raro, representa solo un 1-7 % de todas las neoplasias gástricas (1,2,3,4), pero estudios recientes indican que la incidencia de esta neoplasia esta aumentando (5,6,7).

Un reporte reciente del comité de vigilancia epidemiológica y resultados finales (5), el cual evalua el 13% de la población estadounidense, encontró un aumento al doble en la incidencia ajustada a edad en personas mayores de 60 años.

El estómago es el sitio mas común de presentación del linfoma primario extraganglionar (8,9,10) y es el órgano mas afectado en forma secundaria en los linfomas ganglionares. A pesar de numerosos artículos reportados en la literatura muchos datos con respecto a la biología y manejo del LGP no estan claros y muchas de las publicaciones incluyen linfomas de diferentes localizaciones (estómago, intestino delgado y colon) y en diferentes estadios, además la estadificación clínica y especialmente la clasificación histopatológica ha cambiado en los últimos años, debido a lo anterior existen pocas series que sean homogéneas y la mayoría de las instituciones tiene un número insuficiente de pacientes para analizar su experiencia y evaluar la terapia mas apropiada.

El manejo adecuado de estos tumores es controversial. Algunos autores recomiendan un abordaje conservador, utilizando cirugía solo para complicaciones (11,12).

Los resultados obtenidos con el uso de drogas citotóxicas en linfomas ganglionares avanzados a llevado a algunos grupos a proponer quimioterapia primaria; incluso en los estadios tempranos de la enfermedad cuando el linfoma esta confinado al estómago (12). Otros defienden el tratamiento quirúrgico agresivo, dejando a la quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) en un papel secundario (13,14).

Se ha recomendado la resección quirúrgica como tratamiento primario para prevenir la hemorragia y perforación debido a la lisis tumoral que ocurre como consecuencia del tratamiento citotóxico o con RT (15,16,17). Sin embargo el papel de la cirugía en el diagnóstico, estadificación y tratamiento del LGP continúa siendo controversial, defensores de la gastrectomía consideran que la cirugía sola puede producir excelentes resultados en etapa temprana y además varias series han sugerido que la citoreducción quirúrgica significativamente aumenta la sobrevida.(14,17).

MATERIAL Y METODOS.

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la resección quirúrgica en la sobrevida de pacientes con LGP, así como analizar otros factores para determinar su importancia. Este es un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

Se revisaron 1496 expedientes con diagnóstico de linfoma no-Hodgkin admitidos al Instituto Nacional de Cancerología de México durante el periodo comprendido del 1ro de enero de 1974 al 30 de junio de 1994. Se identificaron 49 casos con diagnóstico de Linfoma gástrico primario, de los cuales se excluyeron 13 por no cumplir con los criterios de inclusión. Tabla 1.

De la revisión de expedientes se obtuvieron algunas variables tales como: edad, sexo, cuadro clínico, duración de los síntomas, tratamiento recibido, complicaciones del tratamiento y seguimiento.

Se revisaron todas las laminillas y bloques de parafina por un solo patólogo, todos los especímenes fueron reclasificados de acuerdo a Isaacson et al (19). Tabla 2

En la estadificación de los pacientes, se realizó una evaluación inicial en cada caso que incluyó: historia clínica y examen físico completo, biometría hemática con diferencial y determinación de plaquetas, aspiración y biopsia de médula osea, perfil bioquímico completo incluyendo pruebas de funcionamiento hepático y determinación de inmunoglobulinas, radiografía de tórax, linfangiografía y gammagrama hepato-esplénico (solo pacientes diagnosticados al inicio de esta

serie) y tomografía computada de abdomen y pelvis. Basados en estas investigaciones solo los pacientes que reunían los criterios de Dawson et al (18) para linfoma primario fueron incluidos en este estudio.

Estos criterios incluyen: no ganglios periféricos palpables o evidencia radiológica de enfermedad mediastinal; ausencia de anomalías leucémicas o linfomatosas en sangre periférica o en médula ósea; y ausencia de afección hepática o esplénica excepto por extensión directa de la enfermedad .

Los pacientes fueron reestadificados de acuerdo a la nueva clasificación de Lugano (20).

Se calculó la sobrevida actuarial (SA) de acuerdo al residual que se dejó en la cirugía, la etapa clínica, el tratamiento primario recibido, la presencia o no de masa palpable y edad mayor o menor de 65 años.

Se calculó la sobrevida de la fecha de la última visita o la fecha de muerte y se calcularon curvas de sobrevida actuarial usando el método de Kaplan-Meier (21).

RESULTADOS

De los 36 pacientes disponibles para seguimiento y análisis, hubo 20 hombres y 16 mujeres con un promedio de edad de 53 años (22 min a 82 max). El promedio de seguimiento del grupo completo fue de 36 meses (1 a 102 meses).

La presentación clínica de los pacientes con LGP es muy similar a la de los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica o cáncer gástrico. Gráfica 1.

La duración de los síntomas antes del diagnóstico varió de 1 mes a 6.5 años con un promedio de 12.5 meses. Solo 3 pacientes presentaron síntomas B (fiebre, pérdida de peso y fiebre); ya que la pérdida de peso por si misma no se consideró un síntoma de linfoma gástrico.

A 30 pacientes se les efectuó estudio endoscópico, los hallazgos se describen en la gráfica 2, siendo la úlcera de aspecto maligno el hallazgo endoscópico mas frecuente.

La localización mas común del linfoma fue el tercio distal del estómago en 21 pacientes (70%), tercio medio en 4 pacientes (13%), proximal en 4 (13%) y todo el estómago en 1 paciente (3%).

La evaluación histológica del espécimen de biopsia obtenido en la endoscopia se reportó como linfoma no-Hodgkin en 18 casos (60%); en 7 casos (23.3%) fue clasificado como adenocarcinoma poco diferenciado; en 4 casos (13.3%) gastritis y en 1 caso (3.3%) inadecuada, lo cual revela una sensibilidad diagnóstica de la biopsia endoscópica en linfoma gástrico del 60%.

En el análisis histopatológico final 24 casos (88.9%) correspondieron a linfomas de grado bajo y 4 casos (11.1%) fueron linfoma de grado alto.

El objetivo terapéutico incluyó citoreducción quirúrgica inicial siempre que fuese posible, La resección quirúrgica se evitó cuando había un alto riesgo de mortalidad quirúrgica o cuando la extensión de la enfermedad se consideró excesiva.

De los 36 pacientes sujetos a análisis, 27 fueron sometidos a resección gástrica y en 3 solo se efectuó biopsia debido a que se consideró irreseccable. Se realizó gastrectomía subtotal Billroth II en 24 pacientes (89%) y gastrectomía total en 3 pacientes (11%). En 2 pacientes fue necesario la resección adicional de otras vísceras por aparente infiltración tumoral; se reseccó una parte del páncreas en uno y del colon en otro.

El tratamiento quirúrgico se realizó en forma primaria en 24 pacientes, 5 se trataron solo con cirugía ya que rechazaron cualquier otro tratamiento adyuvante. Las complicaciones perioperatorias se definieron como aquellas que se presentan durante la cirugía o en los 30 días de postoperatorio.

3 pacientes tuvieron fístulas, uno de ellos había sido sometido a gastrectomía total con resección de la cola del páncreas, desarrolló una fístula pancreática que lo llevó a la muerte en el postoperatorio, las 2 restantes se resolvieron con manejo conservador. Así mismo 3 pacientes tuvieron infección que se resolvió con el tratamiento adecuado. Los restantes 24 paciente operados no tuvieron ningún tipo de complicación.

La QT fue a base de antracíclicos, principalmente con los esquemas de Vacop-B

y CHOP, se dieron 6 a 12 ciclos de QT, los cuales se administraron c/21 días. Los pacientes que recibieron QT postoperatoria iniciaron 3 semanas posterior a la cirugía.

Cuatro pacientes recibieron RT, 2 después de cirugía y QT; otro después de cirugía como único tratamiento adyuvante y otro como tratamiento primario. Un paciente rehusó someterse a tratamiento.

Con respecto a los 10 pacientes que recibieron quimioterapia primaria, 5 (50%) presentaron sangrado y/o perforación y 4 (40%) fallecieron a pesar de que 3 de ellos fueron llevados a laparotomía

Un paciente que recibió QT postoperatoria murió de sepsis a consecuencia de inmunosupresión. El único paciente que recibió RT primaria murió por sangrado gastrointestinal masivo.

La SA para el grupo completo fue de 48% a 100 meses. Figura 1. La SA a 5 años no varió de acuerdo al sexo, edad: < 65 años, 67% ; > 65 años, 50% (p=ns), presencia o no de masa palpable, tampoco fue afectada significativamente por la duración de los síntomas previos al diagnóstico o por el tipo histológico.

Se analizó la SA de acuerdo al tratamiento recibido en forma primaria. Los pacientes sometidos inicialmente a cirugía tuvieron una SA a 5 años de 70% y los pacientes tratados con QT la SA fue de 20% (p=0.006) Figura 2. La SA por estadio fue de 81% (estadio I) y 17% (estadio II) (p=0.003) Figura 3. El residual de la cirugía tuvo un efecto estadísticamente significativo en la supervivencia. La SA a 5 años en pacientes sin enfermedad residual fue de 75% y con residual fue de

36% ($p=0.004$).

Al término de este estudio 17 pacientes (47.2%) se encuentran vivos y libres de actividad tumoral, 16 pacientes (44.4%) en esta serie murieron; 10 (27%) de linfoma gástrico y 6 (16%) de complicaciones relacionadas al tratamiento. 3 pacientes (8,3%) se encuentran perdidos y se encontraban si actividad tumoral en su última consulta.

DISCUSION

El LGP sigue siendo una patología rara, no obstante la frecuencia en nuestro medio también va en aumento ya que la misma se ha duplicado en la última década.

Presentamos los resultados de una serie de 36 pacientes con LGP, de los cuales la mayoría fueron tratados con resección gástrica subtotal o total, seguido principalmente por QT como tratamiento adyuvante. Los resultados de esta serie son muy similares a la observaciones epidemiológicas y clínicas reportadas por otros investigadores (3,15,16). El linfoma es mas frecuente en hombres de la sexta década de la vida, la sintomatología es bastante inespecífica y es muy parecida a la que presentan los pacientes con otras lesiones gástricas.

Encontramos que el diagnóstico puede hacerse preoperatoriamente en un 60% de los casos; incluso estudios recientes sugieren que la precisión diagnóstica de la biopsia endoscópica es mayor del 90% (22) aunque esta se encuentra influenciada por diversos factores: 1ro el linfoma frecuentemente crece en la submucosa e invade la mucosa gástrica tardíamente, 2do las grandes lesiones ulceradas pueden exfoliar material necrótico, el cual es difícil de interpretar histológicamente y 3ro, cuando la muestra es pequeña, el diagnóstico diferencial entre linfoma y carcinoma anaplásico es con frecuencia imposible.

El papel de la cirugía en el tratamiento de linfoma gástrico aun es controversial. La cirugía debe realizarse cuando existe un fuerte sospecha de linfoma pero no

se tiene la confirmación histológica o en condiciones de emergencia debido a sangrado o perforación gástrica.

La prevalencia de sangrado en la literatura es de un 20 a 30 % (23,24), la incidencia de sangrado en nuestra serie es del 50% en los pacientes que recibieron QT primaria, si tomamos en cuenta todo el grupo de pacientes que recibió QT esta cae a 21%. Varios autores han defendido la cirugía temprana antes de la QT o RT para eliminar el riesgo de sangrado y perforación asociado con la destrucción masiva del tejido tumoral en la pared gástrica (2,25,26). Nosotros nos sumamos a esta recomendación ya que ninguno de los pacientes tratadas en esta forma presentó esta complicación.

Los factores de riesgo para tales complicaciones aun no estan completamente dilucidados, sin embargo se cree que la perforación gástrica se presenta cuando está afectado todo el espesor de la pared gástrica (una condicion ahora bien reconocida por ultrasonido endoscópico) (27), mientras que la hemorragia se cree que ocurre en lesiones ulceradas.

Consideramos que para una comparación apropiada entre cirugía y QT se deberan analizar no solo los resultados oncológicos; sino también la mortalidad y morbilidad resultante de la terapia. El porcentaje de mortalidad operatoria para la gastrectomía electiva fue menor del 5% en la revisión de la literatura hecha por Sandler et al (28) y en la presente experiencia fue del 3%, pero definitivamente aumenta de 5 a 10 veces cuando la cirugía se realiza en condiciones de urgencia, asi mismo el porcentaje de resecabilidad en nuestra serie fue mayor del 90% lo

cual es superior al 64% reportado por Maor (12) y el (63%) reportado por Fleming et al (3).

Recomendamos siempre la cirugía electiva, preferiblemente gastrectomía subtotal en pacientes con linfoma gástrico E I y E II 1-2, los resultados oncológicos son buenos y la mortalidad es limitada, además el tratamiento adyuvante puede administrarse sin el riesgo de sangrado o perforación gástrica.

La citoreducción es otra ventaja atribuida a la gastrectomía, esta justificada por el alto índice de riesgo de mutaciones en grandes masas tumorales sobre las bases de modelos citogenéticos y debido a la dificultad para tratar tumores voluminosos con QT y RT (29).

En nuestra serie los pacientes sometidos a cirugía sin dejar residual tuvieron una SA de más del doble que los pacientes en los cuales la resección no fue completa (76% Vs 36%). Esto es similar a los resultados de Rosen et al (11) quien reportó una SA de 75% después de resección completa comparado con un 32% para aquellos resecados incompletamente. En nuestro estudio el tumor residual después de cirugía fue un factor determinante de sobrevida.

Sobre las bases de nuestra experiencia y los datos recolectados en la literatura consideramos que la cirugía debe ser el primer paso en todo paciente con LGP siempre que sea factible, antes de iniciar cualquier otra terapia, así mismo se confirma que el LGP es una enfermedad potencialmente curable cuando se administra QT posterior a resección gástrica completa, por lo que puede concluirse que la cirugía combinada con QT es el abordaje asociado con la mejor sobrevida.

CONCLUSIONES

1. El LGP sigue siendo una entidad rara, sin embargo su frecuencia ha aumentado en la última década.
2. Afecta a personas de ambos sexos y es mas frecuente en la 6ta década de la vida.
3. El linfoma de grado bajo fue el que predominó en el material estudiado.
4. El cuadro clínico es inespecífico y muy similar al del cáncer gástrico.
5. El estudio del LFP debe comprender los estudios de extensión mencionados para descartar que el linfoma no se origine en los ganglios.
6. Los pacientes en etapa I tiene mejor sobrevida que los pacientes en etapa II.
7. Las complicaciones de la QT y RT son elevadas y generalmente fatales.
8. Recomendamos la cirugía electiva,preferiblemente gastrectomia subtotal.
9. El residual que se deja en la cirugía es un factor pronóstico determinante en la sobrevida.
10. El seguimiento de estos pacientes es de por vida con controles de Gastroscofia, TC de abdomen y PFH cada 6 meses los primeros 2 años, posteriormente anual.

LINFOMA GASTRICO PRIMARIO

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.Lesión gástrica evidente**
- 2.Diagnóstico histopatológico**
- 3.No ganglios palpables**
- 4.No enfermedad mediastinal**
- 5.Biopsia de medula osea normal**
- 6.No afección hepática o esplénica**

Tabla 1

Tabla 2. Clasificación histopatológica de linfoma gastrointestinal primario (19).

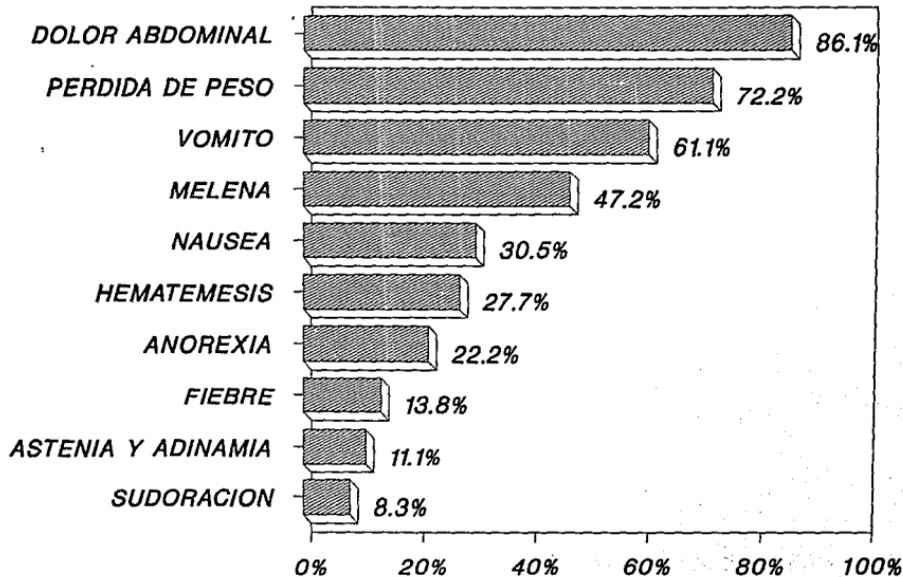
Celulas B

1. Linfoma MALT de células B de grado bajo
2. Linfoma MALT de células B de grado alto con o sin un componente de grado bajo.
3. Linfoma Mediterraneo.
4. Linfoma Centrocítico,
5. Linfoma parecido al Burkitt.
6. Otros tipos de linfoma de grado bajo y alto correspondientes a sus equivalentes ganglionares.

Celulas B

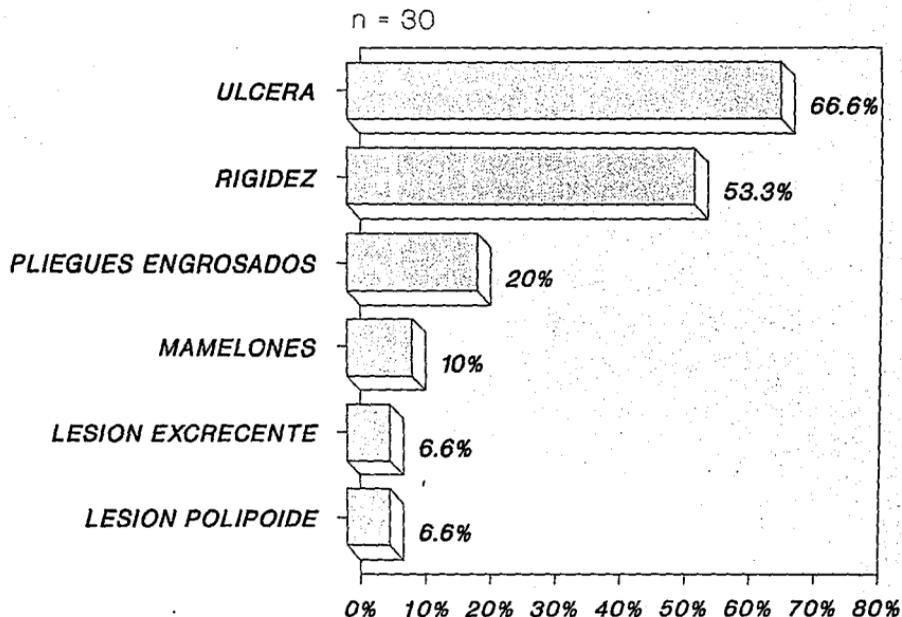
1. Enteropatía asociada a linfoma de células T.
2. Otros tipos no asociados con enteropatía.

LINFOMA GASTRICO PRIMARIO SINTOMATOLOGIA



GRAFICA 1

LINFOMA GASTRICO PRIMARIO HALLAZGOS ENDOSCOPICOS



GRAFICA 2

FIG. 1

CURVA DE SOBREVIDA GENERAL

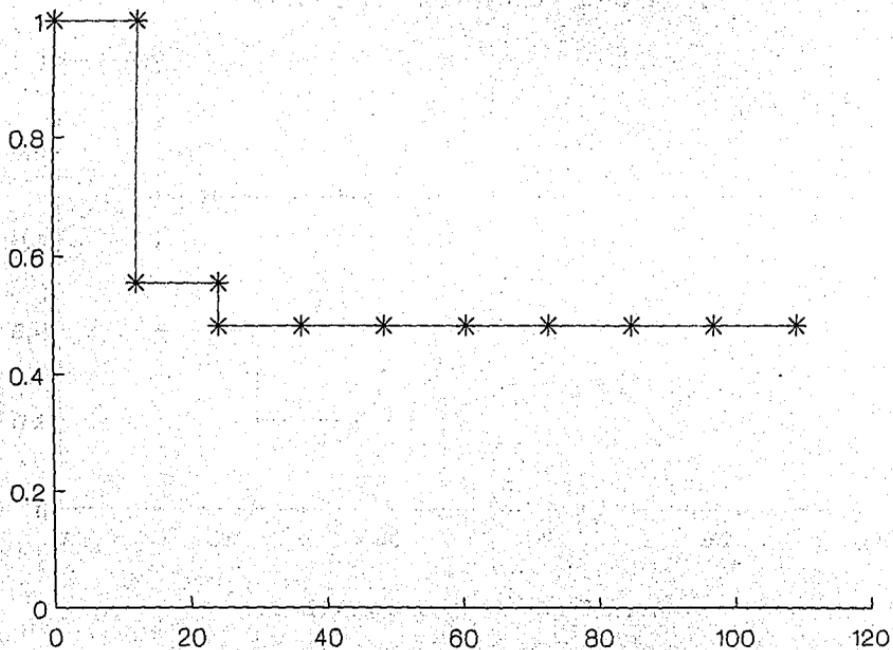


FIG. 2

CURVA DE SOBREVIDA CIRUGIA-QUIMIOTERAPIA

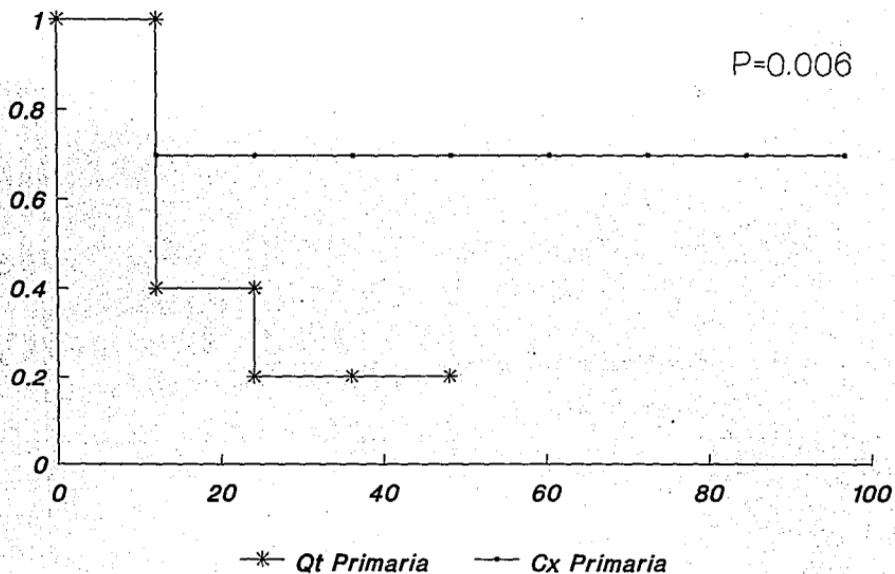
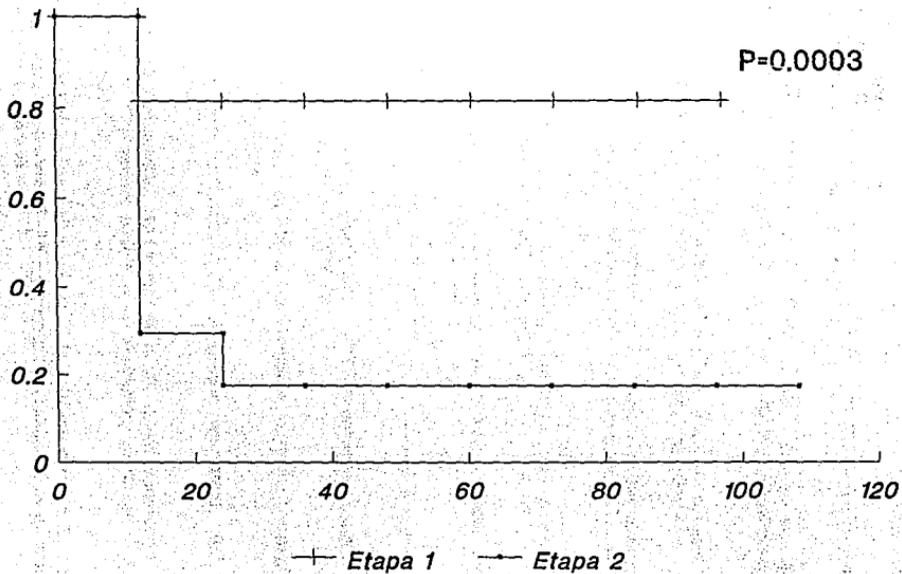


FIG. 3

CURVA DE SOBREVIVIA POR ETAPAS



BIBLIOGRAFIA

1. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-260.
2. Hermann R, Panahon AM, Barcos MP, Walsh D, Stuzman L. Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980;46:215-222.
3. Fleming ID, Mitchell S, Dilawari RA. The role of surgery in the management of gastric lymphoma. *Cancer* 1982;49:1135-1141.
4. Dragosics B, Bauer P, Radaszkiewicz T. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. A retrospective clinicopathologic study of 150 cases. *Cancer* 1985;55:1060-1073.
5. Severson RK, Davis S. Increasing incidence of primary gastric lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1974;62:193-8.
6. Hayes J, Dunn E. Has the incidence of primary gastric lymphoma increased? *Cancer* 1989;63:2073-6.
7. Sandler RS. Has primary gastric lymphoma become more common? *J Clin Gastroenterol* 1984;6:101-7.
8. Burgerss JN, Dockerty MB, Remine WH. Sarcomatous lesions of the stomach. *Ann Surg* 1971;173:758-66.
9. Hoerr SO, McCormack LJ, Hetzer NR. Prognosis in gastric lymphoma. *Arch Surg* 1973;107:155-8.
10. Connors J, Wise L. Managements of gastric lymphoma. *Am J Surg* 1974;127:102-8.
11. Rosen CB, Vanheerden JA, Martin JK, et al. Is an aggressive surgical approach to the patient with gastric lymphoma warranted? *Ann Surg* 1987;205:634-40.
12. Maor M, H, Velazquez W, S, Fuller L, M, Silvermintz K, B. Stomach conservation in stages IE and IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1990;8:266-271.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

13. Rack VL, Thirby RC, Ryan JA, The role of surgery in multimodality therapy for gastrointestinal lymphoma *Am J surg* 1992;161:570-5.
14. Romaguera JE, Velazquez WS, Silvermintz KB et al. Surgical debulking is associated with improved survival in stage I-II diffuse large cell lymphoma *Cancer* 1990;66:267-72.
15. Brooks JJ, Enterline HT. Primary gastric lymphoma. A clinico-pathologic study of 58 cases with long-term follow-up and literature review. *Cancer* 1983;51:701-11.
16. Economopoulos T, Alexopoulos C, Stathakis N, Et al: Primary gastric lymphoma. The experience of a General Hospital. *Br J Cancer* 1985;52:391-7.
17. Shiu MH, Nisce LZ, Pinna A et al.: Recent results of multimodal therapy of gastric lymphoma. *Cancer* 1986;56:1389-99.
18. Dawson IMP, Cornes JS, Morson BC: Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract: Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961;49:60-9.
19. Isaacson PG, Spencer J, Wright DH. Classifying primary gut lymphomas. *Lancet* 1988;32:1148-9.
20. Rohatiner A et al. Report in a workshop and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994;5:397-399.
21. Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations *J. Am Stat Assoc* 1958;53:457.
22. Suekane H, Iida M, Kuwano Y, Kohrogi N, Yao T, Iwashita A, Fujishima M. Diagnosis of primary early gastric lymphoma. *Cancer* 1993;71:1207-13.
23. Bailey RL, Laws HL. Lymphoma of the stomach *Am Surg* 1989;55:665-8.
24. Solidoro A, Payet C, Sanchez-Lihon J, Montalbetti JA. Gastric lymphomas: chemotherapy as a primary treatment. *Semin surg oncol* 1990;6:218-25.
25. Contreary K, Nance FC, Becker W. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1980;199:593-7.

26. Bellesi G,Alterini R,Messori A et al. Combined surgery and chemotherapy for the treatment of primary gastrointestinal intermediate or high grade non-hodgkin's lymphomas . Br J Surg 1989;60:309-15.
27. Taal BG,den Hartog Jager FCA,Tytgat GNJ. The endoscopic spectrum of primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach Endoscopic 1987;5:115-26.
28. Sandler RS,Primary gastric lymphoma. A review. Am J Gastroenterol 1984;79:21-5.
29. Norton C,Simon R.Tumor size sensivity to therapy and design of treatment schedules. Cancer treat rep 1977;61:1307-1317.