

Frecuencia de linfoma gástrico en seis hospitales de la Ciudad de México

Dr. Julián Arista,* Dra. Fabiola Jiménez,* Dra. Alejandra Noble,** Dra. Minerva Lazos,*** Dra. Teresa Cuesta,**** Dra. Evelyn Cortés,+ Dr. Roberto Herrera++

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. ** Hospital Español *** Hospital General de México **** Hospital Inglés + Hospital Juárez ++ Instituto Nacional de Cancerología

Correspondencia: Dr. Julián Arista-Nasr. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición S. Z. Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan. 14000 México, D. F. México. Teléfono 5573-1200, Exts. 2184 and 2186 E-mail: pipa5@hotmail.com

Recibido para publicación: 16 de agosto de 2001.

Aceptado para publicación: 07 de marzo de 2001.

RESUMEN Antecedentes: el linfoma gástrico se ha considerado tradicionalmente una neoplasia rara que constituye del 1 a 5% de los tumores malignos del estómago. En dos estudios de 1960 y 1966 realizados en nuestro país encontró que sólo 1.9 y 1% de las neoplasias gástricas correspondían a linfoma. Sin embargo, algunos estudios realizados en Estados Unidos y algunos países europeos, en las últimas décadas, han revelado incremento en la frecuencia de esta neoplasia. Una revisión realizada en dos centros de concentración de la Ciudad de México (Instituto Nacional de la Nutrición e Instituto Nacional de Cancerología) revelaron incremento notable en la frecuencia del linfoma gástrico (9.3 y 10.3%, respectivamente) en años recientes. **Objetivo:** confirmar el incremento del linfoma gástrico en nuestra población y definir si incluye otros centros hospitalarios de la Ciudad de México que atienden poblaciones distintas a las de los centros de concentración. **Material y método:** se seleccionaron seis centros hospitalarios de la Ciudad de México incluyendo dos centros de concentración (Instituto Nacional de la Nutrición e Instituto Nacional de Cancerología), dos hospitales generales donde acuden pacientes con alto nivel socioeconómico (Hospital Español y Hospital Inglés) y dos hospitales generales donde acuden pacientes con bajos ingresos económicos (Hospital Juárez y Hospital General de México). En cada uno de ellos se anotaron los casos de linfoma gástrico diagnosticados en los últimos cinco años. Con fines comparativos se anotaron en el mismo periodo, el número de adenocarcinomas gástricos. Otras neoplasias malignas del estómago fueron excluidas del estudio porque conformaban un grupo muy heterogéneo y representaban una proporción mínima de los tumores gástricos malignos. **Resultados:** se obtuvieron en

SUMMARY Background: Gastric lymphoma has been traditionally considered a rare neoplasm that constitutes 1-5% of malignant gastric tumors. Two studies performed in Mexico in 1960 and 1966 found that only 1.9% and 1% of gastric neoplasms were lymphomas. Nevertheless, some studies made in the U.S. and in some European countries in recent decades have revealed an increase in the frequency of this neoplasm. A recent study made at two National Health Institutes in Mexico City (Instituto Nacional de Cancerología and Instituto Nacional de la Nutrición) revealed a remarkable increase in the frequency of gastric lymphoma (9.3% and 10.3%, respectively) in recent years. **Aim:** To define whether there is an actual increase of lymphoma in our population and whether it includes other hospitals in Mexico City that provides attention to populations different from those who attend referral centers. **Materials and methods:** Six hospitals in Mexico City were selected, including two National Health Institutes (Instituto Nacional de la Nutrición and Instituto Nacional de Cancerología), two private general hospitals used by patient with a high socioeconomic level (Hospital Español and Hospital Inglés), and two public general hospitals frequented by low-income patients (hospital Juárez and Hospital General de México). In each case, the gastric lymphomas diagnosed in each participant hospitals in the last 5 years were registered. For comparative purpose, diagnosed cases of gastric adenocarcinoma during the same period were also registered. Other types of gastric neoplasms were excluded from the study because they formed a very heterogeneous group and represented a minimal proportion of malignant gastric tumors. Age and sex of each patient were included for all lymphomas. **Results:** A total of 879 malignant gastric neoplasms were included in our study. The relative per-

total 879 neoplasias gástricas malignas. El porcentaje de linfoma gástrico por institución en orden descendiente fue: Hospital Español 25.4%, Instituto Nacional de la Nutrición 13.7%, Hospital Inglés 11.5%, Hospital General de México 8.5%, Instituto Nacional de Cancerología 6% y Hospital Juárez 6%. La frecuencia general en promedio, considerando los seis hospitales fue de 9.1%. **Conclusiones:** la frecuencia de linfoma gástrico en todas las instituciones analizadas fue superior a la de la mayoría de las series en la literatura (1-5%) y a la informada en nuestro medio en población mexicana 1960 y 1966. El aumento fue más notable en hospitales donde acuden pacientes con mayores ingresos socioeconómicos (Hospital Español, Hospital Inglés), aunque el número de neoplasias analizadas en estas instituciones fue menor a la de los hospitales con menores ingresos (Hospital Juárez, Instituto Nacional de Cancerología). La razón del incremento se desconoce, pero podría especularse que las cepas de *H. pylori*, la alimentación y el origen étnico podrían estar involucrados. Clínicos y patólogos deben reconocer el incremento de esta neoplasia, porque a diferencia del adenocarcinoma, el linfoma gástrico es curable en un alto porcentaje de los casos.

Palabras clave: estómago, neoplasia, tumor, linfoma, frecuencia, epidemiología, México.

INTRODUCCIÓN

Después de los ganglios linfáticos, el tubo digestivo es el sitio donde se desarrollan con mayor frecuencia los linfomas, siendo el estómago el sitio más afectado.¹ La mayoría de los linfomas gástricos (LG) son primarios aunque también puede existir infiltración por linfomas sistémicos. Actualmente los LG se clasifican dentro de los linfomas derivados del tejido linfoide asociado a mucosas (MAL-lymphomas).² La frecuencia del LG ha variado en la literatura. El departamento de Epidemiología de EE.UU. estima que de 4 a 5% de las neoplasias malignas del estómago corresponde a LG, sin embargo, varios autores han encontrado mayor frecuencia y se ha sugerido que la del LG podría haberse incrementado en Estados Unidos y algunos países europeos.³⁻⁶ En México también existen evidencias de que la frecuencia de este tumor se ha incrementado y en una revisión reciente⁷ se encontró que el LG representaba 9.9% de las neoplasias gástricas malignas en dos institutos nacionales de salud (Instituto Nacional de la Nutrición e Instituto Nacional de Cancerología). Sin embargo, este estudio

percentage for gastric lymphoma by institution in descending order was Hospital Español 25.4%; Instituto Nacional de la Nutrición 13.7%, Hospital Inglés 11.5%, Hospital General de México 8.5%, Instituto Nacional de Cancerología 6%, and Hospital Juárez 6%. Mean general frequency taking into account the six hospitals was 9.1%. **Conclusions:** Frequency of gastric lymphomas in all analyzed institutions was higher than that reported in most series in the medical literature (1-5%) and that reported for the Mexican population in 1960 and 1966. The increase was most remarkable in hospitals attended by patients with high incomes (Hospital Español, Hospital Inglés), although the total number of neoplasms reported by these institutions was smaller than that reported by hospitals were by patients with lower incomes (Hospital Juárez, Instituto Nacional de Cancerología). The reason for this increase is unknown, but one might speculate that some strains of *Helicobacter pylori*, nutritional factors, and ethnic differences could be involved. Both gastroenterologists and pathologists must recognize the increase of this neoplasm because unlike gastric adenocarcinoma, gastric lymphoma is a curable disease in a high percentage of cases.

Key words: Gastric, stomach, neoplasm, tumor, lymphoma, frequency, epidemiology, Mexico.

tiene la limitación de haberse realizado en dos hospitales de concentración que atienden a una población seleccionada. El propósito de esta revisión es definir la frecuencia de linfoma gástrico de manera más objetiva, al incluir varios hospitales públicos y privados de la ciudad de México además de los centros de concentración antes mencionados.

PACIENTES Y MÉTODO

Las neoplasias gástricas malignas diagnosticadas en el expediente clínico y el departamento de patología dentro del periodo 1996-1999 como adenocarcinomas o linfomas gástricos de los siguientes hospitales fueron revisados: Hospital Español, Hospital Inglés, Instituto Nacional de la Nutrición, Instituto Nacional de Cancerología, Hospital Juárez y Hospital General de México de la SSA. Con el fin de evitar repeticiones (biopsia endoscópica más resección o varias biopsias endoscópicas en un paciente), en todas las neoplasias se anotó el número de registro y nombre del paciente. Para los fines de este análisis sólo se incluyeron los carcinomas y linfomas gástricos, porque

las otras neoplasias malignas del estómago constituyen un grupo muy heterogéneo de lesiones y sólo representan 2% de los tumores gástricos malignos.^{5,7}

El Hospital Español y el Hospital Inglés son instituciones donde acuden pacientes de clase media o media alta mientras que en los Institutos, la mayoría de los pacientes proviene de la clase media o media baja. Los hospitales de la SSA (Hospital General de México y Hospital Juárez) atienden pacientes pobres y su nivel socioeconómico es inferior a la de los otros hospitales. La gran mayoría de los pacientes atendidos en los Institutos Nacionales de Salud y en los hospitales de la SSA es de mestizos, mientras que los pacientes de las instituciones privadas además de pacientes mestizos existe un porcentaje significativo de pacientes de origen étnico distinto, incluyendo población caucásica europea, principalmente anglosajona y española; semita y otras. Con excepción de los Institutos, que concentran pacientes oncológicos (Instituto Nacional de Cancerología) o Nutrición (que concentra pacientes con enfermedades gastrointestinales), los otros centros hospitalarios atienden pacientes de la población abierta.

Los linfomas gástricos que se incluyeron fueron diagnosticados en biopsia endoscópica, productos de gastrectomía, o ambas y se consideraron primarios cuando la neoplasia representó el hallazgo clínico, endoscópico y radiológico principal. Aquellos casos en los que existía linfoma sistémico e infiltraban el estómago fueron excluidos. En todos los casos se anotaron la edad y el sexo. En 62 de los 80 casos fue posible revisar y clasificar el linfoma como de alto o bajo grado por uno o dos patólogos de cada institución de acuerdo con la clasificación propuesta por Isaacson.⁸

RESULTADOS

La frecuencia de linfoma y carcinomas gástricos por institución se muestra en el *cuadro 1*. Como se ve, la frecuencia global es de 9.1% aunque existieron marcadas diferencias de frecuencia de una institución a otra. La frecuencia de linfoma gástrico fue mayor en los dos hospitales donde acuden pacientes con altos niveles socioeconómicos y en el centro de concentración de enfermedades gastrointestinales (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición), y notablemente inferiores en dos hospitales del Sector Salud y el Instituto Nacional de Cancerología. La mayoría de los pacientes fueron hombres (46 hombres vs. 34 mujeres), y la edad promedio fue de 58 años con un margen de 33 a 81 años. La distribución de casos por décadas de los linfomas gástricos se muestra en el *cuadro 2*. La mitad de los casos se presentaron entre 60 a 80 años y la neoplasia fue rara antes de los 40 años. Cuarenta y dos casos fueron de bajo grado y 20 de alto grado.

DISCUSIÓN

La frecuencia de linfoma gástrico encontrada en esta serie (9.1%) es superior a la informada en nuestro país en 1960 y 1966. En estos años, Villalobos y cols.^{9,10} encontraron que el LG sólo representaba 1.9% y 1% de las neoplasias gástricas malignas, en esta revisión el porcentaje de LG en todos los hospitales fue superior al 5% usualmente informado en la literatura.^{11,12} Algunos autores han propuesto que el aumento en la frecuencia del LG no es real sino relativa, porque en algunos países la frecuencia de adenocarcinoma ha dis-

CUADRO 1
FRECUENCIA DE LINFOMA Y CARCINOMA GÁSTRICO POR INSTITUCIÓN

Institución	Carcinomas	Linfomas	Total	Porcentaje de LGP
Hospital Español	44	15	59	25.4
INCMN	138	19	157	13.7
Hospital Inglés	104	12	116	11.5
H. General	54	5	59	8.5
INCan	316	20	336	6.0
H. Juárez	143	9	152	6.0
Total	799	80	879	9.1

CUADRO 2
DISTRIBUCIÓN POR DÉCADAS DE LINFOMA GÁSTRICO

Década	Núm. de casos
0-40	4
41-50	14
51-60	18
61-70	20
71-80	20
80 o más	4
Total	80

minuido.³ Sin embargo, el incremento tan notable informado en algunas series permite suponer que el aumento es real. En Estados Unidos donde predomina la población de origen caucásico el incremento se ha registrado tanto en hospitales comunitarios,⁴ como en estudios multicéntricos que incluyen un gran número de pacientes e instituciones.⁵ En otros países europeos también con población caucásica, existen también informes de un incremento de la frecuencia de LG.⁶

Las razones por las cuales existe un incremento de LG en nuestro país y en otros países son desconocidas, sin embargo, debe también considerarse que con el advenimiento de mejores estudios endoscópicos probablemente en la actualidad se detecta un mayor número de casos de LG. Por otra parte, dado que existe una clara relación de infección crónica por *H. pylori* y esta neoplasia^{13,14} se podría especular que el tipo de cepas que actualmente infectan a la población han cambiado y probablemente algunas de ellas sean más carcinogénicas. Algunos autores han encontrado que las cepas de *H. pylori* con el gen CagA son más agresivas y podrían estar más estrechamente asociadas al desarrollo de carcinomas,¹⁵ sin embargo, la asociación con linfomas no ha sido aún demostrada. Por otra parte, en otro estudio practicado en China se encontró infección por *H. pylori* en sólo 55% de los pacientes con LG.¹⁶ Este porcentaje es inferior al encontrado en pacientes con LG en la población occidental que es de 80 al 100% y apoya el concepto de que otros factores podrían tener importancia para el desarrollo de esta neoplasia. Uno de ellos podría ser la alimentación. La dieta en los países occidentales ha cambiado en las últimas décadas particularmente en las zonas urbanas y aunque no se ha definido ninguna dieta de "alto riesgo" asociada a LG, es probable que éste sea otro factor de importancia.

La frecuencia de linfomas gástricos encontrada en esta serie es semejante a la encontrada en dos Institutos Na-

cionales de Salud,⁷ (9.1 vs. 9.9%, respectivamente). Sin embargo, la frecuencia en los diversos hospitales incluidos en este estudio revela diferencias significativas de un hospital a otro. Así, la frecuencia de LG en los hospitales con alto nivel socioeconómico (Hospital Español y Hospital Inglés) fue claramente superior cuando se compararon con los hospitales de salubridad (Hospital Juárez y Hospital General). La razón por la cual existe aparentemente una mayor frecuencia de LG en los hospitales privados podría relacionarse con el tipo de población. El Hospital Inglés y el Hospital Español atienden un porcentaje significativo de población de origen caucásico mientras que los hospitales de la SSA atienden casi exclusivamente población mestiza. Otra explicación que podría ofrecerse es el uso de técnicas sofisticadas en el diagnóstico en los hospitales con más recursos, incluyendo los estudios inmunohistoquímicos. Como ha sido reconocido, algunos linfomas gástricos de alto grado pueden semejar carcinomas poco diferenciados en biopsias endoscópicas¹⁷ y sólo la utilización de anticuerpos contra neoplasias linfoides como el antígeno común leucocitario y CD-20, y marcadores epiteliales (queratina, antígeno de membrana epitelial, etc.) permiten establecer el diagnóstico correcto. Por otra parte, el reconocimiento de los linfomas de bajo grado en biopsia endoscópica no siempre es fácil, porque con frecuencia pueden semejar histológicamente gastritis crónica o bordes de úlcera péptica y en ocasiones es necesario obtener más de dos o tres muestreos en el mismo paciente para establecer el diagnóstico correcto.¹⁷ En consecuencia, la experiencia de los patólogos en el campo de la patología quirúrgica gastrointestinal y los recursos de los que disponen los diversos departamentos en cada institución también podría explicar los diferentes porcentajes encontrados en esta serie. Independientemente de cuál o cuáles sean los factores que han dado lugar al incremento, es importante reconocer que el LG no es una neoplasia rara como se consideraba en el pasado y actualmente una de cada 10 neoplasias malignas del estómago aproximadamente corresponden a este tumor en los hospitales de la Ciudad de México. Gastroenterólogos, radiólogos, endoscopistas y patólogos deben reconocer este aumento de frecuencia, porque a diferencia del carcinoma gástrico, un porcentaje muy elevado de los linfomas gástricos son curables, en particular cuando corresponden a linfomas de bajo grado. Los buenos resultados obtenidos con el tratamiento de erradicación de los linfomas del tejido linfoide asociado a mucosas de bajo grado en estadios tempranos ahora es bien conocido y aceptado en la literatura,^{18,19} y la eficacia de la cirugía, la quimioterapia o am-

bas de linfomas más agresivos ha sido confirmada en diversos estudios.²⁰

REFERENCIAS

1. Freeman C, Berg JW, Cutlers J. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-60.
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361.
3. Sandler RS. Has primary gastric lymphoma become more common? *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 101-7.
4. Hayes J, Dunn E. Has the incidence of primary gastric lymphoma increased? *Cancer* 1989; 63: 2073-6.
5. Severson RK, Davis S. Increasing incidence of primary gastric lymphoma. *Cancer* 1990; 66: 1283-7.
6. Doglioni C, Wotherspoon A, Moshini A, et al. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 834-5.
7. Arista-Nasr J, Herrera Goepfert R, Loria A, et al. Increasing frequency of gastric lymphoma in two national institutes of health in México. *Rev Invest Clin* 1999; 21-4.
8. Isaacson PG. Recent developments in our understanding of gastric lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1996; 48 (Suppl 1): S 1-7.
9. Villalobos JJ. Tumores gástricos con exclusión del carcinoma. *Rev Invest Clin* 1960; 12: 29-42.
10. Villalobos JJ, Castro R, Rojas E, Elizondo J. Tumores gástricos distintos del carcinoma. Observaciones en 58 casos. *Gac Med Mex* 1966; 46: 911-26.
11. Loher WJ, Mujahed Z, Zahn FD, et al. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. A review of 100 cases. *Ann Surg* 1969; 170: 232-8.
12. ReMine SG. Abdominal lymphoma. *Surg Clin North Am* 1985; 65: 301-13.
13. Watersphoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-6.
14. Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
15. Peek RM, Moss SF, Tham, et al. *Helicobacter pylori* CagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 863-8.
16. Xu WS, Ho-Fc, Ho-J, Chan AC, Srivastava G. Pathogenesis of gastritis lymphoma: The enigma in Hong Kong. *Ann Oncol* 1997; 8: 41-4.
17. Arista-Nasr J, Jiménez A, Keirns C, Larraza O, Larriva J. The role of endoscopic biopsy in the diagnosis of gastric lymphoma. A morphological and immunohistochemical reappraisal. *Hum Pathol* 1991; 22: 339-48.
18. Nobre-Leitao C, Lage P, Cravo M, Cabecada J, Chaves P, Alberto-Santos A. Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication: A study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 732-6.
19. Steinbach G, Ford R, Globber G, Sample D, Hagemester FB, Lynch PM. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 88-95.
20. Liu HT, Hsu C, Chen CI, et al. Chemotherapy alone vs. surgery followed by chemotherapy for large-cell lymphoma of the stomach. *Am J Hematol* 2000; 64: 175-9.