

## CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN GÁSTRICOS. CIENFUEGOS, 2010-2020

Alejandro Pérez Capote<sup>1</sup>, Ana Laura Taillacq Suárez<sup>2</sup>, Marcos Manuel Marin Gutiérrez<sup>3</sup>, Julio D. Fernández Águila<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba. Correo: [alejandroperezcapote98@gmail.com](mailto:alejandroperezcapote98@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba. Correo: [anitaillacq98@gmail.com](mailto:anitaillacq98@gmail.com)

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba. Correo: [marcmarin970804@gmail.com](mailto:marcmarin970804@gmail.com)

<sup>4</sup>Hospital General Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”, Cienfuegos, Cuba. Correo: [jfernandez@gal.sld.cu](mailto:jfernandez@gal.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** la alta incidencia de los linfomas no Hodgkin gástricos y los escasos reportes que sobre este grupo de enfermedades se han realizado en Cuba.

**Objetivo:** describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con linfoma no Hodgkin gástrico atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima” de Cienfuegos entre 2010 y 2020.

**Método:** estudio observacional, descriptivo, transversal; en el Servicio de Hematología del Hospital “Gustavo Aldereguía Lima”, Cienfuegos, en el período del 1ro de enero de 2010 hasta el 31 de marzo de 2020. El universo lo constituyeron los 14 pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin gástrico en el escenario y período de estudio. Las variables de estudio fueron procesadas a partir del SPSS 21.0.

**Resultados:** predominaron los pacientes del sexo masculino (71.43%), entre los 55 y 64 años, blancos de piel (85.71%), histológicamente el Difuso de Células Grandes B fue el de mayor incidencia (57.14%). El principal esquema de tratamiento empleado fue la combinación de Quimioterapia + Terapia anti-CD20 (35.71%) y en cuanto a la respuesta, el 85.71% de los pacientes tuvieron remisión completa.

**Conclusiones:** predominaron los pacientes por encima de la sexta década de vida, blancos de piel, cuya procedencia fue del municipio de Cienfuegos, unido a la mayor incidencia de la comorbilidad hipertensión arterial; predominó la variedad histológica DCGB, con un alto grado de asociación con el *H. pylori*. El principal esquema de tratamiento empleado fue la combinación de Quimioterapia + Terapia anti-CD20, cuya respuesta fue a predominio de remisión completa.

**PALABRAS CLAVE:** linfoma no Hodgkin, linfoma de células B grandes difuso, linfoma gástrico.

## I. INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas que se originan en el tejido linfoide fundamentalmente en ganglios linfáticos, pero con relativa frecuencia su presentación inicial o diseminación es en sitios extranodales; presentan diferencias en su etiología, epidemiología, aspectos clínicos, morfología, inmunofenotipo, genética y respuesta al tratamiento; y cuyo pronóstico depende del tipo histológico, el estadio y su respuesta terapéutica. Estos procesos linfoproliferativos malignos son tumores de carácter clonal provenientes de células B, células T o células “natural killers” (NK), en distintos estadios de diferenciación. <sup>(1)</sup>

Los LNH representan el séptimo grupo tumoral más frecuente en el mundo, su incidencia predomina en el sexo masculino y aumenta con la edad. En el año 2013 se notificaron 13 413 nuevos casos de linfoma no Hodgkin en el Reino Unido, mientras que en los Estados Unidos se reportaron 72 580 nuevos casos al cierre de 2016. La frecuencia relativa de los subtipos específicos de linfoma no Hodgkin varía geográficamente, esto fue demostrado por el Proyecto de Clasificación Internacional de Linfoma no Hodgkin, el cual estudió 4 539 casos de siete regiones geográficas (América del Norte, Europa Occidental, Europa Sudoriental, América Central y del Sur, África del Norte y Oriente Medio, África del Sur y Asia Oriental). Se constató que las tendencias en la incidencia de linfoma no Hodgkin no han sido consistentes, puesto que en Europa y América del Norte se produjo un aumento en los años 90, el cual se estabilizó posteriormente. <sup>(2)</sup>

Según los datos reportados en el Registro Nacional de Cáncer de Cuba 1995 publicado en el año 1999 <sup>(3)</sup>, señalaba que se reportaron más de 20 000 nuevos casos de cáncer, de los cuales los LNH representaron aproximadamente el 2,1%. Entre los últimos datos ofrecidos en el Anuario Estadístico de Salud 2018 <sup>(4)</sup>, se señaló que al cierre del año 2015 la incidencia de linfomas en Cuba era de 1 020 casos, de los cuales los LNH representaron el 80,4% con predominio del sexo masculino, y un aumento progresivo de la misma con la edad, pues en el grupo etáreo de 20-24 años su tasa fue de 1,4 x 100 000 habitantes mientras que en el grupo de 60 años y más, aumentó hasta 27,7 x 100 000 habitantes.

A lo largo de los años, disímiles han sido las clasificaciones histológicas de los linfomas; en el año 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una nueva clasificación para las neoplasias linfoides. <sup>(5)</sup> Estas se clasifican en cinco grupos principales: linfoma Hodgkin, trastornos linfoproliferativos postransplante, neoplasias de histiocitos y células dendríticas, neoplasias de células T maduras y NK, y neoplasias de células B maduras. Además, los LNH se pueden subdividir con propósitos clínicos en: linfomas de bajo grado de malignidad (indolentes) y los agresivos con grados intermedios y altos de malignidad. El inmunofenotipo celular varía entre los diferentes tipos de LNH, más del 90% de los LNH-B son CD20+. <sup>(6,7)</sup>

Algunos autores tienen un criterio estricto para definir los linfomas extranodales primarios (LEP). Krol <sup>(8)</sup> comentó que los linfomas extranodales primarios son los que afectan otros órganos que no sean ganglios linfáticos, anillo de Waldeyer, bazo, médula ósea, sin ganglios o escasos ganglios implicados; también los considera cuando se manifiestan en un sitio extranodal con o sin afectación linfática regional. Mientras que Galindo <sup>(9)</sup> define como linfoma extranodal primario “cuando el compromiso extranodal es igual o superior al 75% con relación al compromiso nodal” y es por ello que, aunque la mayoría de los estudios señalan el debut de los LEP en estadios localizados, también se describe en menor proporción su debut en estadios avanzados.

El linfoma gástrico primario (LGP) es el sitio extranodal más común del linfoma no Hodgkin y representa del 30-40% de todos los linfomas extranodales, también representa del 4-20% de todos los LNH y aproximadamente el 5% de las neoplasias gástricas primarias. Los subtipos histológicos frecuentes de LGP son el linfoma de células B de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT por sus siglas en inglés) y el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB).<sup>(10,11)</sup>

El subtipo histológico LDCGB es el más común de linfoma no Hodgkin y representa aproximadamente el 25% de los casos en el mundo desarrollado. En los Estados Unidos, la incidencia de LDCGB es de aproximadamente 7 casos por 100 000 personas por año.<sup>(12)</sup> Como la mayoría de los otros LNH, existe un predominio masculino con aproximadamente el 55% de los casos. La incidencia aumenta con la edad y la edad media de presentación es de 64 años, pero parece ser más joven para los negros que para los estadounidenses de raza blanca. El 60% de los pacientes presenta LDCGB en estadio avanzado (generalmente estadio III o IV), mientras que el 40% tiene una enfermedad más localizada. Los pacientes con LDCGB generalmente presentan síntomas de una masa que aumenta rápidamente, a menudo con linfadenopatía asociada. Los síntomas sistémicos "B" (fiebre de causa inexplicable, pérdida de peso de más del 10% en seis meses, sudoraciones nocturnas) se observan en aproximadamente el 30% de los pacientes.<sup>(13)</sup>

El linfoma gástrico de tipo MALT se caracteriza por su estrecha asociación con la infección por *Helicobacter pylori* (HP).<sup>(14)</sup> Wotherspoon et al.<sup>(15)</sup> primero describieron que la gastritis relacionada con HP y el MALT desarrollada posteriormente son más frecuentes en pacientes con linfoma MALT gástrico. Además, Wotherspoon et al.<sup>(15)</sup> demostraron que la erradicación del HP mediante tratamientos con antibióticos dio lugar a una remisión completa (RC) en cinco de los seis casos de linfoma MALT gástrico, un resultado imperativo que lleva a una nueva era en el uso de la terapia de erradicación de la HP de primera línea en el tratamiento de linfoma MALT gástrico.

Los factores que afectan el riesgo de un individuo de desarrollar linfoma no Hodgkin se han estudiado exhaustivamente. Estos factores incluyen trastornos inmunitarios, medicamentos, infecciones, estilo de vida, genética, raza, antecedentes familiares y factores ocupacionales. Se ha encontrado que la obesidad es un factor de riesgo para la aparición de LDCGB. La resistencia a la insulina y la hiperglucemia son riesgos de cofactor en la carcinogénesis gástrica inducida por HP. Además, la sal alta en la dieta podría estimular la expresión del gen CagA en aquellos que están infectados con HP. Los estudios de asociación de genoma han encontrado loci que están asociados con un riesgo excesivo de linfoma folicular, linfoma de zona marginal y LDCGB.<sup>(10,16)</sup>

El *Helicobacter pylori* causa la mayoría de los linfomas MALT asociados con la mucosa gástrica. El virus de Epstein-Barr está estrechamente asociado con el linfoma de Burkitt y el linfoma nasal de células T NK.<sup>(16)</sup> Los autores se plantearon como **objetivo** describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con linfoma no Hodgkin gástrico atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital General Universitario "Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos en el período de 2010-2020.

## II. MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en el Servicio de Hematología del Hospital General Universitario "Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, durante el periodo del 1 de enero de 2010 hasta el 31 de marzo de 2020. El universo estuvo constituido por los 14 pacientes diagnosticados con

linfoma no Hodgkin gástrico en el escenario y período de estudio, y cuyas Historias Clínicas fueron accesibles y contenían todos los datos necesarios para la realización de este estudio.

Las variables estudiadas fueron edad, color de piel, sexo, comorbilidades, presencia de *Helicobacter pylori*, síntomas, hallazgos endoscópicos, esquema de tratamiento, respuesta al tratamiento.

El dato primario se obtuvo de las Historias Clínicas de los pacientes del Servicio de Hematología del Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima” y se plasmaron en el instrumento destinado a la recolección de los datos, el cual fue elaborado por los autores y el tutor, y fue validado por especialistas del Servicio de Hematología.

Cada paciente fue evaluado al diagnóstico acorde con lo establecido en el Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento para los linfomas no Hodgkin del Servicio de Hematología del Hospital que incluye interrogatorio, examen físico, estudios de laboratorio, imagenológicos, histológicos e inmunohistoquímica específicos para esta entidad y según esos resultados, se procedió a definir el estadio de la enfermedad, establecer el tratamiento y la continua evaluación de la respuesta al este.

Se confeccionó una base de datos en Microsoft Office Excel 2016 para el almacenamiento y organización de la información que se obtuvo mediante el instrumento de recolección empleado. La información fue procesada de forma estadística a través de una PC de marca HP core i7, con sistema operativo Windows 10 y el programa SPSS versión 21.0, las medidas de resumen que se utilizaron son las frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes.

La información se presentó en tablas de doble entrada para dar cumplimiento a los objetivos propuestos. Se utilizaron los gráficos de acuerdo al tipo de variable estudiada, lo cual permitió arribar a conclusiones.

Se realizó bajo el Código de Ética establecido internacionalmente por la UNESCO en su Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Además, la revisión de los expedientes clínicos y toda la información referente a las pacientes y a su manejo no fue objeto de ningún uso que no fuesen los que se derivaron de los resultados del trabajo, y solo se utilizó con fines científicos, acorde a los principios éticos básicos de respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia.

### III. RESULTADOS

**Tabla 1:** Distribución según grupo de edades. Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, 2010-2020.

Edad	No.	%
35-44	1	7.14
45-54	4	28.57
55-64	5	35.71
65-74	4	28.57
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias Clínicas. n=14

En la población de estudio se encontró una mayor incidencia en el grupo etáreo de 55 a 64 años con 5 pacientes lo que representa el 35.71%, mientras que en el rango de 35 a 44 años solamente se presentó 1 paciente (7.14%).

**Tabla 2:** Distribución según color de piel, sexo, municipio de procedencia, comorbilidades, estado funcional e inmunohistoquímica. Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, 2010-2020.

Características	No.	%
<b>Color de piel</b>		
Blanco	12	85.71
No blanco	2	14.29
<b>Sexo</b>		
Femenino	4	28.57
Masculino	10	71.43
<b>Comorbilidades</b>		
Hipertensión arterial	6	42.86
Asma bronquial	1	7.14
Epilepsia	1	7.14
Hepatitis B	1	7.14
VIH+	1	7.14
Otras*	5	35.71
Ninguna	3	21.43

\***Otras:** trastorno funcional plaquetario y trombosis venosa superficial.

**Fuente:** Historias Clínicas. n=14

En el universo de estudio, para la variable color de piel hubo un predominio del color blanco, con un total de 12 pacientes (85.71%). En cuanto al sexo, resaltaron los hombres (10) para un 71.43%. Entre las comorbilidades, la más frecuente fue la hipertensión arterial con 6 casos para un 42.86%.

**Tabla 3:** Distribución según variedad histológica y presencia de *Helicobacter pylori* (HP). Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima” Cienfuegos, 2010-2020.

Variedad histológica	Presencia de <i>Helicobacter pylori</i>					
	Sí	%	No	%	Total	%
DCGB	3	21.43	5	35.71	8	57.14
MALT	6	42.86	0	0	6	42.86
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>64.29</b>	<b>5</b>	<b>35.71</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias Clínicas. n=14

Existió un predominio de la variedad histológica DCGB con un total de 8 casos lo que representó el 57.14%, de los cuales 5 no presentaron HP. De acuerdo con la variedad histológica MALT en el total de casos (6) sí se demostró la presencia de HP lo que representa el 42.86%.

**Tabla 4:** Distribución según los síntomas. Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima” Cienfuegos, 2010-2020.

Síntomas	No.	%
Pérdida de peso	10	71.43
Epigastralgia	8	57.14
Vómitos	5	35.71
Pirosis	1	7.14
Disfagia	1	7.14
Sensación de "repletez"	1	7.14
Esplenomegalia	1	7.14
Fiebre	1	7.14
Otros*	9	64.29

\***Otros:** diarrea, astenia, cefalea, edema en miembros inferiores, meteorismo, anorexia.

**Fuente:** Historias Clínicas. n=14

Se observó que el síntoma principal fue la pérdida de peso referida por 10 de los pacientes, lo que representó un 71.43%, seguido por la epigastralgia con 8 pacientes lo que equivale a un 57.14%.

**Tabla 5:** Distribución según hallazgos endoscópicos. Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima” Cienfuegos, 2010-2020.

Hallazgos endoscópicos	No.	%
Cráter ulceroso	12	85.71
Masa tumoral	8	57.14
Hemorragia	6	42.86
Otros*	5	35.71

\***Otros:** engrosamiento de pliegues gástricos, aumento de la vasculatura.

**Fuente:** Historias Clínicas. n=14

En el estudio, el 85.71% de los hallazgos endoscópicos fueron de cráter ulceroso con 12 casos, seguido de la masa tumoral con 8 hallazgos lo que equivale a un 57.14% del total de pacientes.

**Tabla 6:** Distribución según esquema de tratamiento y respuesta al mismo. Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima” Cienfuegos, 2010-2020.

Esquema de tratamiento	Respuesta al tratamiento					No.	%
	RC	RP	EE	P	NE		
Quimioterapia	3	1	0	0	0	4	<b>28,57</b>
Quimioterapia +Terapia anti-CD20	5	1	0	0	0	6	<b>42,86</b>
Quirúrgico	0	0	0	0	1	1	<b>7,14</b>
Quimioterapia+Quirúrgico +Terapia anti-CD20	1	0	0	0	0	1	<b>7,14</b>
Quimioterapia+Quirúrgico	2	0	0	0	0	2	<b>14,29</b>
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

**Leyenda:** (RC) Remisión Completa; (RP) Remisión Parcial; (EE) Enfermedad Estable; (P) Progresión; (NE) No Evaluable.

**Fuente:** Historias Clínicas. n=14

El principal esquema de tratamiento empleado fue la combinación de Quimioterapia + Terapia anti-CD20, en el 42.86% del total de pacientes. En cuanto a la respuesta al tratamiento, 11 se evaluaron como remisión completa. Cabe destacar que solo dos pacientes fallecieron, uno por recaída y progresión de la enfermedad a estadio refractario y otro caso por complicaciones quirúrgicas sin poder recibir el resto de las modalidades de tratamiento y sin poder ser evaluado.

#### IV. CONCLUSIONES

El predominio en el presente estudio fue de pacientes que por encima de la sexta década de vida, blancos de piel, unido a la mayor incidencia de la comorbilidad hipertensión arterial; predominó la variedad histológica DCGB con un alto grado de asociación con el *H. pylori*. El síntoma principal fue la pérdida de peso y los hallazgos endoscópicos de mayor frecuencia fueron el cráter ulceroso y la masa tumoral. El principal esquema de tratamiento empleado fue la combinación de Quimioterapia + Terapia anti-CD20, cuya respuesta fue a predominio de remisión completa.

#### V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- García-Dueñas MA, Muñío-Perurena JE, Hernández-Cruz C, Cepero-Llauger K, CarnotUria J. Caracterización de los linfomas no Hodgkin extranodales primarios. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2017 (citado Mayo 2020); 36(Suplemento): 1-7. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/689>
- 2- Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. The Lancet [Internet]. 2017 (cited May 2020); 390(10091):298-310. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(16\)32407-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(16)32407-2)
- 3- Registro Nacional de Cáncer de Cuba. Incidencia por cáncer en Cuba, 1995. Ciudad de La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; 1999.
- 4- Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas y Registros Médicos; 2020. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electrónico-Español-2018-ed-2019-compressed.pdf>

- 5- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* [Internet]. 2016 (cited May 2020);127(20): 2375-2390. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980727>
- 6- Hernández Cruz C, Muñío Perurena LE, Castro Arenas R, Carnot Uría J, Pérez Valiente D et al. Presentación clínica de los linfomas no hodgkinianos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2003 (citado Mayo 2020); 19(2-3): 18-26. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892003000200010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000200010)
- 7- Vasconcelos Elizondo LC, Muñío Perurena JE, Hernández Cruz C, Pérez Valiente D. Evolución de los linfomas no Hodgkin de células grandes según el Índice Pronóstico Internacional. *Rev cubana med* [Internet]. 2005 (citado Mayo 2020); 44(5-6): 25-37. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232005000500005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232005000500005)
- 8- Krol AD, Ie Cessie S, Snijder S, Kluin Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann-Oncol* [Internet]. 2003 (cited May 2020); 14: 131-9. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article/14/1/131/130129>
- 9- Galindo F, Castro Ríos M. Linfoma gástrico. *Sociedad Argentina de Cierugía Digestiva* [Internet]. 2009 (citado Mayo 2020); 227(2). Disponible en: <http://www.sacd.org.ar/dveintisiete.pdf>
- 10- Filip PV, Cuciureanu D, Diaconu LS, Vladareanu AM, Pop CS. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *Journal of Medicine and Life* [Internet]. 2018 (cited May 2020);11(3):187–193. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6197515/>
- 11- Wang Y-G, Zhao L-Y, Liu C-Q, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of primary gastric lymphoma. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 (cited May 2020); 95 (31): .Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27495029>
- 12- Pirzada UA, Kumar K, Tariq H, Niazi M, Makker J. Case of Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Case Rep Oncol* [Internet]. 2020 (cited May 2020); 12(1):39–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31043941>
- 13- Alonso Gómez M, Ricaurte O, Gutiérrez O. Costo efectividad de la endoscopia digestiva alta como prueba diagnóstica en una campaña para detección del cáncer gástrico. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. 2009 (citado Mayo 2020); 24(1): 34-50. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572009000100008&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572009000100008&script=sci_abstract&tlng=es)
- 14- Juárez-Salcedo, L.M.; Sokol, L.; Chavez, J.C.; Dalia, S. Primary Gastric Lymphoma, Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Treatment. *Cancer Control* [Internet]. 2018 (cited May 2020); 25(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29779412>
- 15- Wotherspoon A, Raderer M, Wöhrer S, Kiesewetter B, Dolak W et al. Antibiotic treatment as sole management of *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma: A single center experience with prolonged follow-up. *Ann. Hematol* [Internet]. 2015 (cited May 2020); 94(3): 969–973. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579756>
- 16- Brown KF, Rumgay H, Dunlop C, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer* [Internet]. 2018 (cited May 2020); 118 (18):1130-41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29567982>