

11209

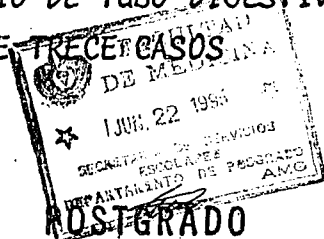
UNIVERSIDAD NACIONAL 81.
AUTONOMA DE MEXICO 2ej



Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social

FALLA DE ORIGEN

LINFOMA PRIMARIO DE TUBO DIGESTIVO
ESTUDIO DE TRECE CASOS

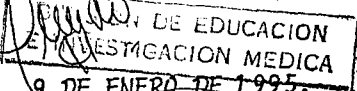


TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título en la Especialidad de
CIRUGIA GENERAL
p r e s e n t a

EUGENIO HILARIO MIRANDA GARCIA

ASESOR: DR. FERNANDO GONZÁLEZ ROMERO.
del área de especialidades



México, D.F. 9 DE ENERO DE 1995.





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.

FALLA DE ORIGEN EN SU TOTALIDAD

DEDICATORIA

A mis Padres, por su ejemplo de constancia, tenacidad, paciencia y lucha ante la adversidad y sobre todo por su apoyo y cariño incondicional para la formación profesional de sus hijos.

A mi Esposa, por su apoyo, paciencia y entrega a lo largo de mi formación.

A mis Hijos Diana y Carlos, por su estímulo para superarme día con día y por darme la oportunidad de ver la vida con amor y con esperanza.

A mis Maestros y Amigos, en especial al Dr. Fernando González Romero por su confianza y paciencia. Al estímulo constante de los Doctores Juan Canales Gómez, Fernando del Valle B., Jesús Arenas Ozuna, Gilberto Drozco Cadena, por su apoyo, comprensión y enseñanzas.

Al Dr. Don Juan Canedo Acosta, al Dr. Don Carlos Nava Pineda por su confianza, aliento y esperanzas que han cifrado en mi.

A la Familia Palacios Jiménez por su apoyo incondicional en las buenas y en las malas, por su cariño y afecto.

A mi hermano Marco y a mi cuñada Laura, a mi hermana Silvia, por ayudarnos a respirar en los momentos en que estábamos sofocados.

A mis pacientes, motivo de mi existencia.

Y ante todo a Dios por permitirme haberlos conocido a todos y darme la oportunidad de vivir y sentir todas estas experiencias.

I N D I C E

| | |
|--------------------------|----|
| HISTORIA | 1 |
| DEFINICION | 3 |
| ETIOLOGIA | 6 |
| ONTOGENIA | 8 |
| LOCALIZACIONES PRIMARIAS | 9 |
| CLASIFICACION | 10 |
| EPIDEMIOLOGIA | 13 |
| SINTOMATOLOGIA | 15 |
| PROTOCOLO DE ESTUDIO | 17 |
| TRATAMIENTO | 23 |
| EXPECTATIVAS A FUTURO | 26 |
| OBJETIVO | 27 |
| MATERIAL Y METODOS | 28 |
| RESULTADOS | 29 |
| DISCUSION | 32 |
| CONCLUSION | 38 |
| RESUMEN | 39 |
| SUMMARY | 40 |
| CUADRO 1 | 41 |
| CUADRO 2 | 42 |
| CUADRO 3 | 43 |
| CUADRO 4 | 44 |
| CUADRO 5 | 45 |
| CUADRO 6 | 46 |
| FIGURA 1 | 47 |

| | |
|--------------|----|
| FIGURA 2 | 48 |
| FIGURA 3 | 49 |
| FIGURA 4 | 50 |
| FIGURA 5 | 51 |
| FIGURA 6 | 52 |
| FIGURA 7 | 53 |
| FIGURA 8 | 54 |
| BIBLIOGRAFIA | 55 |

HISTORIA:

A principios de la década de 1830, Hodgkin reconoce la enfermedad que hoy lleva su nombre. En 1835 Briquet reportó un paciente con linfoma y lesiones polipoides múltiples en el tracto digestivo. A mediados de 1960 Rappaport crea la definición actual que hoy lleva su nombre. (6,24).

La mayoría de las clasificaciones se basaban en su tipo histológico y en el reconocimiento de sus tipos de la enfermedad (difuso o nodular). Se intenta en nuestros días una subtipificación de los linfomas en células T y linfomas de células B aunque no se sabe a ciencia cierta cual sea su repercusión clínica sobre la supervivencia (24). Senn durante la década de 1950 propuso la radioterapia como tratamiento, el único inconveniente es que las dosificaciones propuestas eran únicamente de eficiencia paliativa.

Es hasta 1970, cuando la estandarización de series radioterapéuticas y donde comienzan los primeros sistemas de clasificación clínica más etapificada y tipificada, que permiten un mejor manejo de los pacientes.

Desde 1930 el manejo quirúrgico se ha mantenido sin cambios, y éste ha sido con miras a erradicar la enfermedad local y la poco extensa o limitada, en la que los resultados quirúrgicos son buenos, y que al adicionar radioterapia y/o quimioterapia con varios medicamentos muestran una notable mejoría. (6, 24 y 30)

DEFINICION:

La denominación genérica de enf. linfoproliferativa es un término amplio que se aplica a diversos trastornos localizados o sistémicos proliferativos, ya sea neoplásicos, de linfocitos T y B, células plasmáticas, linfocitos y sus precursores y derivados; o sea los muchos tipos celulares indígenas del sistema linforeticular. Las diversas categorías de trastornos linfoproliferativos puede definirse en resumen como sigue:

1).- Linfomas no Hodgkin.- Que adoptan la forma de lesiones tumorales cohesivas, compuestas principalmente por tipos linfocitarios y raramente histiocíticos de células que nacen en el tejido linfoide en cualquier parte del organismo, sobre todo dentro de ganglios linfáticos.

2).- Linfoma de Hodgkin: Se estudia aparte de los linfomas no Hodgkin, porque sus variantes tienen una característica morfológica distinta y unificadora, las células de Reed-Sternberg. Además, muestran componentes variables de linfocitos y monocitos.

3).- Las leucemias linfocíticas y monocíticas son ejemplos de trastornos linfoproliferativos sistémicos, que nacen en la médula ósea y secundariamente inundan la sangre con células leucémicas.

4).- Las discrasias de células plasmáticas y trastornos relacionados, adoptan la forma de proliferaciones localizadas o diseminadas de células formadoras de anticuerpos.

Esta categoría se caracteriza por la aparición en sangre periférica de cifras anormales de inmunoglobulinas y/o cadenas ligeras o pesadas de inmunoglobulinas. Por lo tanto, estos trastornos a veces se denominan gamopatías o disproteinemias.

5).- Las histiocitosis representan lesiones proliferativas provenientes de células linforreticulares e histiocíticas. Dada la amplia dispersión del sistema linforreticular incluyendo sus histiocitos (macrófagos) de toda la economía, las histiocitosis pueden nacer en tejido linfóide, médula ósea o en cualquier otro tejido u órgano del cuerpo.

Como puede verse, los diversos trastornos que se incluyen en la categoría de trastornos linfoproliferativos son extraordinariamente variables. A continuación daremos los

criterios para definir el linfoma primario de tubo digestivo que es el tema que tratamos aquí:

- 1).- Que el tubo digestivo sea considerado como el único órgano o sistema involucrado, ya sea un solo segmento o masivamente con o sin involucro linfático regional.
- 2).- Que no haya adenopatía periférica en el examen clínico inicial o adenopatía mediastinal en la RX de tórax o en la TAC.
- 3).- Que el conteo leucocitario inicial se encuentre en límites normales.
- 4).- Que el hígado y el bazo se encuentran libres de enfermedad.
- 5).- Que la linfadenopatía intraabdominal corresponda con las reglas aceptadas de drenaje linfático.

E T I O L O G I A .

FACTORES PREDISPONENTES:

Enfermedad Céliaca.- A través del tiempo, se ha identificado como factor de riesgo para la aparición de neoplasias. Las poblaciones de células T del intestino humano, son fenotípicamente diferentes de aquellas en sitios extraintestinales y existen cambios en los linfocitos del intestino durante la enfermedad celiaca. Aún más, los cambios en los linfocitos intraepiteliales, en la mucosa adyacente a los linfomas de células T asociados a enteropatía por gluten, son indistinguibles de aquellos de enfermedad celiaca sin linfoma. En pacientes con enteropatía por gluten una dieta libre del mismo, disminuye el riesgo de cáncer a todos los niveles, tanto como en la población general. (1, 4, 8, 14, 18.)

Enfermedad Inflamatoria Crónica del Intestino.- La Enf. de Crohn y el CUCI de larga evolución se han visto asociados con la aparición de linfoma colorrectal, es claro una complicación rara, pero se observa que en el CUCI las células de donde se origina el linfoma son de linfocitos fenotípicamente de tipo B y en la enf. de Crohn son tumores de células T. Esto refleja la

naturaleza anormal de la respuesta inmunológica en estas enf. inflamatorias. (8, 18).

SIDA.- Esta bien establecido que los tumores en estados de inmunodeficiencia tienen una predilección especial por sitios extranodales. El linfoma perianal se asocia con infección por VIH. Estos tumores son de alto grado con apariencia ya sea de linfoma de Burkitt o linfoma inmunoblástico (8,18).

Otras condiciones predisponentes: En la inmunosupresión asociada con el trasplante de órganos, posterior a la radioterapia, en las ureterosigmoido-anastomosis en la hiperplasia linfocítica del intestino delgado. Se ha encontrado también relación en la aparición de linfoma gástrico y H. Pylori, en donde está presente en el 50 a 87% de los pacientes estudiados, aunque esto aún parece circunstancial (1, 5).

ONTOGENIA

Se cree que la migración selectiva de los linfocitos desde la circulación hasta sitios específicos, tales como las placas de Peyer, a través de los endotelios postcapilares, es un factor importante para determinar el carácter de la respuesta local inmune. Las moléculas celulares de adhesión en el endotelio venular de las placas de Peyer, actúan como "señaladores locacionales vasculares" (Homing) para dirigir el regreso linfocitario. (1)

Las subpoblaciones de linfocitos T (CD3+, CD4-, CD8-) migran al intestino en ausencia de antígenos, las subpoblaciones CD8-, CD7+ arriban postnatalmente. El papel de las subpoblaciones T-6, permanecen poco claras pero existe una relación estrecha de las mismas en la enf. celiaca y los linfomas de células T. (8)

Las poblaciones de linfocitos B se derivan de tejido linfoide asociado a mucosa (8).

LOCALIZACIONES PRIMARIAS

El asiento más frecuente de participación visceral para linfoma no Hodgkin en el adulto es el estómago (más del 60%). Aún así es una neoplasia maligna rara en esta localización (menor del 5% de los Ca. gástricos) (18, 22 y 24). En el niño representa únicamente el 3.5% de los LPTD. (24)

En el adulto con linfoma no Hodgkin, las localizaciones más frecuentes en intestino delgado (22%) son duodeno y yeyuno proximal. En niños el intestino delgado es el asiento más frecuente del LPTD en más del 60% y existe participación del ileon distal, ciego y apéndice en conjunto, en casi el 50% de los niños con linfoma no Hodgkin, lo que indica una expresión inmunitaria distinta entre niños y adultos. (2 y 24).

La participación del colon se observa en menos del 10% de todos los pacientes con linfoma. El linfoma primario de colon (15%) es la segunda enfermedad maligna más frecuente de colon pero sólo constituye del 0.1 al 0.5% de las neoplasias malignas nacidas en el intestino grueso. El linfoma de colon tiende a acumularse en las zonas cecal y rectal. (22 y 24)

CLASIFICACION

Dentro de las clasificaciones de los linfomas, la que durante un cuarto de siglo se mantuvo de pie, es la clasificación de Rappaport, pero debido al advenimiento de nuevas armas terapéuticas como la quimioterapia y radioterapia, para el manejo de los pacientes con linfoma, es necesario en la actualidad una clasificación que además de los criterios morfológicos, utilice criterios inmunológicos. Se han creado varias clasificaciones útiles como la de Lukes-Collins, Kiel, Dorfman, la de la OMS, la ENLI y quizá la que junta las características de todas, la de la Working-Formulation. (5.)

La clasificación de Rappaport utiliza la supuesta citogénesis de células, basada en criterios morfológicos, el grado de diferenciación de estas células y el patrón histológico del tumor (categorías nodulares y difusas). La supervivencia media en los pacientes con lesiones nodulares es de 42 meses comparado con 11 meses para los tipos difusos. (12) Cuadro 1.

La clasificación de Kiel divide los linfomas dentro de los grupos de bajo y alto grado. La comparación celular se considera de mayor importancia que el patrón de crecimiento. Esta clasificación, como aquella de Lukes-Collins, relaciona la morfología de las células neoplásicas con sus contrapartes normales, e implica la diferenciación funcional de los tipos celulares. Se puede arguir que el reconocer la diferenciación plasmocitoide, es de mucha importancia para clasificar los linfomas primarios de tubo digestivo, ya que hasta un 26% de los mismos, quedan dentro de esta clasificación y que de utilizarse únicamente el Rappaport, se dispersarían estos dentro de los bien diferenciados, pobremente diferenciados y tipos celulares mixtos, perdiéndose así su pronóstico significativamente mejor. La clasificación de Kiel, claramente define las células como centroblastos, centrocitos e inmunoblastos. (15, 17) Cuadro 2.

La clasificación de Lukes-Collins como en el esquema propuesto por Kiel, relaciona las células neoplásicas con sus contrapartes normales, mientras que implica un estado funcional para las células. A diferencia de la clasificación de Kiel en ésta, la asignación de células T o B se utiliza importantemente. Los patrones de arquitectura (folicular, difuso) también son usados y no son enfatizados. (15, 17, 20) Cuadro 3.

La clasificación de la Working-Formulation (WF) a pesar de haber sido diseñada como traductor entre clasificaciones, se ha

convertido en una clasificación por sí sola. La WF divide los linfomas en grados como en la clasificación de Kiel (grados bajo, intermedio y alto) y utiliza la terminología del Lukes-Collins en su mayor parte. La WF también divide los tumores en categorías foliculares y difusas, y toma prestado el término "mixto" de la clasificación de Rappaport. (15, 17, 20) Cuadro 4.

Para la etapificación del linfoma primario gastrointestinal, la clasificación más usada de mayor aceptación es la de Ann Arbor modificada por Carbone, Kaplan y Musshoff, claro está que existen otras clasificaciones como la de Ziegler, Wolher y Murphy en los cuales hay diferencias al tratar de aplicarlos a niños y adultos. (20) Cuadro 5.

E P I D E M I O L O G I A

El linfoma primario de tubo digestivo es una enfermedad neoplásica poco común, siendo esta alrededor del 2% de las neoplasias gastrointestinales y con una incidencia de 1 a 2 por 100,000. Pueden aparecer a cualquier edad, incluyendo la infancia, pero predominan en la edad adulta y en la vejez. (1, 3)

Diversos autores sugieren una mayor incidencia en la aparición del LPTD, pero esto es controvertido ya que otros autores piensan es debido a un mejor protocolo diagnóstico, o a criterios DX menos astringentes. (2)

Es bien conocido que existen diferencias geográficas en la incidencia del linfoma intestinal (linfoma mediterráneo), sobre todo en el Medio Oriente, a lo que contribuyen factores genéticos y ambientales que tendrán que ser determinados. (1, 3, 5)

El promedio de edad para hombres es de 60.5 años con rangos, de 15 a 99 años. Con relación hombre/mujer de 1.5/1.0. (3, 5)

Se observa la presencia de H. Pylori en el 87% de las muestras obtenidas por biopsia. (3, 5)

S I N T O M A T O L O G I A

La sintomatología referida en la literatura es consistente.

Los síntomas presentes en el linfoma gástrico son: Dolor (incluyendo dispepsia) 70% -78%, pérdida de peso 15-40%, vómito 22-32%, sangrado 13-20%, Náusea 14%, Anorexia 6.5-10%, astenia y adinamia 4-5%, Disfagia 4.6%, diáforesis nocturna 2%. Los signos más frecuentes son: sin hallazgos 42%, masa palpable 7-20%, linfadenopatías 12%. Los hallazgos de laboratorio más frecuente son: Anemia 75%, electrofóresis de proteínas séricas normales 100%, Citología positiva 50%, secreción gástrica ácida negativa 75%. Los hallazgos radiológicos son: únicamente masa 41%, masa con ulceración 34%, ulceración únicamente 10%, patrón difuso 15%. (3, 7, 8, 14) Cuadro 6.

Los síntomas en el linfoma de intestino delgado se manifiestan por: Dolor abdominal, cambio en los hábitos intestinales, dispepsia, pérdida de peso, diarrea, así como ataque al estado general, vómito con o sin obstrucción intestinal, abdomen agudo por perforación. Los tumores en la

región ileocecal o colónica son indistinguibles del carcinoma.
(16, 18) Cuadro 6.

La presentación clínica en el linfoma colorectal primario por orden de frecuencia son: Rectorragia 51%, Diarrea 36%, Dolor abdominal 31%, paso de moco por recto 20%, constipación 16%, cambio en los hábitos intestinales 13%, Dolor anal 9%, descubrimiento incidental 9%, empeoramiento de los síntomas de colitis ulcerativa 9%, astenia y adinamia 7%, abdomen agudo 4%, flatos excesivos 4%, distensión abdominal 4% incontinencia 2%.
(16, 18) Cuadro 6.

La hepatomegalia y esplenomegalia, así como adenopatía ocurre únicamente en los estadios IV. (3, 7, 8, 14, 16, 18) Cuadro 6.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Nada substituye aún a la historia clínica y a una exploración física adecuada, así como a la suspicacia diagnóstica, para tener un índice de sospecha alto en las neoplasias de tubo digestivo. Es necesaria además la evaluación nutricional, equilibrio hidroelectrolítico, homeostasia del medio interno y del transporte de oxígeno del paciente, por lo que son necesarias Bñ completa con diferencial, Química sanguínea, Electrolitos séricos, PPH, y en los pacientes que lo ameriten gasometría y perfil nutricional, para llevar a cabo las correcciones necesarias previo al manejo quirúrgico. (1, 3, 11, 13, 19)

Específicamente para diagnosticar y etapificar la enfermedad son necesarias: telerradiografía de Tórax; placas simples de abdomen de pie y decúbito, SEGD, tránsito intestinal, colon por enema, UESG hepatoesplénico. Para las lesiones proximales y distales del tracto digestivo: endoscopia con cepillado y biopsia profunda de las lesiones. Como etapificador indirecto: la urografía excretora y para etapificación de la extensión de la enfermedad: TAC abdominal y/o torácica, o RMN. Experimentalmente se encuentra en desarrollo la endoscopia con ultrasonografía para determinar el grado de infiltración en las

diferentes capas del estómago así como la presencia o no de nódulos o metástasis. (3, 7, 8)

Otros son la linfografía y la biopsia de médula ósea que no tienen un valor muy bien probado en el linfoma primario de tubo digestivo. (3, 7, 8, 11, 13, 19)

Un porcentaje alto de los pacientes cursa con sangrado ya sea evidente u oculto, por lo que la biometría hemática es de importancia para determinar el grado de anemia, así mismo, el conteo de leucocitos puede indicar si hay infección, leucopenia por infiltración a la médula ósea o reacción leucemoide en los estadios IV. (13, 19, 20, 22)

Los electrolitos séricos para determinar el grado de pérdidas por ayuno, vómito o diarrea. (19, 20)

La Química sanguínea para ver el grado de azoemia prerrenal provocada por las situaciones antes descritas. (19, 20)

Las pruebas de funcionamiento hepático, para observar grado de desnutrición, infiltración hepática, capacidad de síntesis de proteínas, así como indicador pronóstico para detectar el riesgo de dehiscencia de anastomosis, anergia e infección. (22)

Los hallazgos en la SÉGD revelan lesiones ulcerosas, polipoides o constrictivas, y cuando estos hallazgos se combinan con la presencia de pliegues mucosos alargados o fijos son característicos pero no diagnósticos. (20, 22)

El tránsito intestinal puede mostrar disminución de la luz, floculación del medio de contraste, engrosamiento de las válvulas coniventes, defectos de llenado o compresión de la luz intestinal por el tumor. (17, 18, 24)

El colon por enema puede mostrar crecimientos protuberantes en la pared, estrechamientos de la luz del colon y floculación del medio de contraste, predominantemente cecales o rectales. (17, 18, 24)

En la panendoscopia, la lesión más común es un patrón infiltrativo difuso de la pared gástrica, similar a la lesión tipo IV de Borrmann (adenocarcinoma difuso). También puede ser de ulceración única o múltiple similar al Borrmann III (adenocarcinoma avanzado infiltrante con ulceración central). Las úlceras linfomatosas son frecuentemente profundas y/o grandes. Otra manifestación característica es una masa pólipode con o sin ulceración. En el patrón infiltrativo difuso se pueden observar pliegues gástricos anormales siendo éstos grandes y el estómago no distiende a la insuflación. Los pliegues son grandes, gruesos y pueden parecer grisáceos. Se pueden

encontrar ulceraciones y en tal caso las biopsias de rutina, tomadas del borde de la ulcera son diagnósticas de linfoma. Claro está, la naturaleza submucosa de estas lesiones puede causar dificultad para biopsiarlas, por lo que deberán usarse pinzas jumos. La positividad de la biopsia es del 70 al 87%. (30)

Es frecuente observar en la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado lesiones en duodeno, las cuales se observan como mucosa engrosada y cubierta de múltiples pólipos de varios tamaños. Pudiendo observarse ulceraciones excavadas o alguna gran masa ulcerada en la tercera porción del duodeno. (30)

En la colonoscopia pueden observarse como una lesión solitaria o como parte de un proceso más amplio. Si es solitaria, la lesión puede parecer un pólipo pálido de base ancha o puede ser indistinguible de un carcinoma, produciéndose una deformidad en la submucosa o una zona de estenosis que es difícil de biopsiar y diagnosticar, excepción hecha cuando existe tejido anormal que protruye dentro del lumen. La presencia de pólipos múltiples de 5 a 7 mm con un centro deprimido, es característico de la forma difusa del involucro linfomatoso; en la gastroduodenoscopia se observarán las mismas lesiones lo que establece la diseminación natural del proceso en un paciente dado. La importancia del diagnóstico histológico

radica en su respuesta al tratamiento, por lo que la reducción de la masa del tumor mediante resección endoscópica de rebanada puede estar justificada, siempre y cuando no acarree mayores riesgos. (30)

El ultrasonido endoscópico provee de imágenes detalladas de la pared del tubo gastrointestinal, y puede ser útil para etapificar lesiones esofágicas y gástricas, es superior a la tomografía axial computada para determinar grado de penetración del tumor en la pared. Es mejor o igual a TAC en determinar el status de los ganglios regionales, pero tiene dificultad en determinar metástasis a distancia, por lo que el estadio T y N puede ser determinado por ultrasonido endoscópico y las metástasis pueden ser determinado por TAC. (31)

El ultrasonido endoscópico en colon ha demostrado ser útil en la etapificación de los tumores de colon, pero aún su uso es experimental. (31)

En la tele de torax, las lesiones del mediastino pueden cambiar los contornos de la silueta cardiaca en los estadios III y IV. (10, 11, 12)

La Urografía excretora define únicamente si existe alguna lesión que desplace ureteros o polos renales en el retroperitoneo, además de poder mostrar si existe involucro de

alguno de los ureteres por alguna tumoración o si existe compresión de uno o ambos por alguna lesión, observándose desde hidronefrosis con dilatación ureteral y distalmente a la lesión, amputación del mismo. (18, 25)

La utilidad de la TAC y la RMN permiten etapificar, planear la estrategia quirúrgica y establecer el pronóstico del paciente. (18, 25)

TRATAMIENTO

1).- El manejo quirúrgico del linfoma gástrico es gastrectomía total. Si la lesión se localiza en tercio superior, se deben reseca los relevos ganglionares: cardial derecho, cardial izquierdo, curvatura menor, curvatura mayor, supra e infrapilóricos, gástricos izquierdos, gástricos derechos, hepático común, arteria esplénica, hilio esplénico y celiacos. Con reconstrucción esofago-yeyuno anastomosis.

En las lesiones del tercio medio, gastrectomía subtotal, los relevos ganglionares a reseca son: cardial derecho, curvatura mayor y menor, supra e infrapilóricos, arteria esplénica, hilio esplénico y cardial izquierdo, gástrico izquierdo, hepático común y tronco celiaco. Reconstrucción gastroyeyuno-anastomosis.

En lesiones del tercio inferior, gastrectomía subtotal y resección de los relevos ganglionares de curvatura mayor, curvatura menor, supra e infrapilóricos, cardial derecho, gástricos izquierdos, hepáticos comunes y celiacos. Junto con reconstrucción gastroyeyuno-anastomosis. En todos los procedimientos deberá efectuarse omentectomía, resección de la hoja anterior del mesocolon, cápsula pancreática y esplenectomía.

2).- En los linfomas de yeyuno e ileon es recomendable la resección intestinal, tomando una buena porción del mesenterio, sin comprometer la circulación, reconstruyendo con una entero-entero-anastomosis.

3).- En los linfomas de región ileocecal es recomendable una hemicolectomía radical derecha, si el intestino está preparado se efectúa una ileotransverso-anastomosis para reconstrucción. En los linfomas de recto se efectúa una resección abdomino-perineal tipo Miles.

4).- Los quimioterapéuticos utilizado usualmente son:

a).- Cyclofosfamida 500 mg/m²/IV día 1

Adriamicina 50 mg/m²/IV día 1

Vincristina 1.4 mg/m²/IV día 1 (dosis máxima 2 mg)

Prednisona 50 mg/m²/VO día 1 al 5to.

b).- En algunos pacientes se agrega bleomicina 10mg/m² (dosis máxima 15mg) IV en el día 14.

c).- El régimen quimioterapéutico se administra a intervalos de 3 semanas y por un máximo de 6 ciclos. (2)

5).- Las dosis para radioterapia son de los 925 a 5000 rads divididos en 20 a 25 fracciones, se ha visto que dosis de 4000 a

5000 rads son necesarios para lograr el control de la enfermedad local en un 75% (12, 28, 19).

6).- La recurrencia fuera del campo abdominal de radioterapia ha provocado la aparición de masas intrabdominales e ictericia obstructiva, lo que significa que debe ponerse énfasis en una radiación abdominal total con dosis extras dirigidas al lecho gástrico, a las áreas paraaórticas, paraesplénicas, a la portahepática y área pancreaticoduodenal. (12, 22, 19).

7).- El uso de la radioterapia en la actualidad es tema de controversia (19).

EXPECTATIVAS A FUTURO.

La identificación de grupos pronósticos es importante en el diseño de los nuevos programas terapéuticos para pacientes con linfoma maligno, por lo que es necesario diseñar técnicas de análisis prospectivo para determinar la terapia individual óptima de cada paciente. Así los pacientes de alto riesgo que tienen respuesta completa baja y tasas pobres de supervivencia, son candidatos para tratamientos nuevos e intensivos. Los pacientes con riesgo moderado con una tasa alta de remisión completa (60%) pero una tasa predictiva baja de supervivencia (29%), se pueden beneficiar sustancialmente al refinar los regímenes de quimioterapia existentes con los fármacos de 2ª generación combinados sobre todo en el linfoma difuso de células grandes. (2)

Finalmente la respuesta y supervivencia observada en pacientes de bajo riesgo con el uno de CHOP o CHOP-BLED es útil, y la introducción de un tratamiento más agresivo, puede aumentar la toxicidad sin beneficio en la posible cura. (2)

OBJETIVO.

Analizar la información disponible en el archivo de Cirugía General del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza del IMSS, concerniente a los casos del linfoma primario del tubo digestivo de Enero de 1982 a Diciembre de 1991. Descartando los expedientes no presentes o ya desechados del archivo general del Hospital de Especialidades.

MATERIAL Y METODOS.

Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional y cerrado de Enero de 1982 a Diciembre de 1984, en el Departamento de Cirugía del HECMR.

Se estudiaron 13 pacientes, dos femeninos y once masculinos, con promedio de edad de 44 años, el rango de edades de 25 a 70 años, los cuales se encontraron con Dx de linfoma primario de tubo digestivo, con Dx histopatológico. Se analizan la presentación clínica, el Dx histopatológico, la supervivencia, las causas del fallecimiento, su manejo quirúrgico, la recurrencia y su etapificación según la clasificación de Ann Arbor, así como los estudios de gabinete. Figura 1.

RESULTADOS

Los síntomas se presentaron durante un periodo de 2 meses a 15 meses.

Se registraron 4 pacientes con linfoma gástrico. Los 4 se presentaron con dolor abdominal, 3 con síndrome ulceroso, 3 con dispepsia, 2 con sangrado de tubo digestivo. Figura 2.

Observamos 5 casos con linfoma de intestino delgado, 5 de los casos se presentaron con sangrado de tubo digestivo, 3 con dolor abdominal y 2 con diarrea. Figura 3.

En colon y recto, se presentaron dos casos, los cuales habían tenido cambios en los hábitos defecatorios existiendo en uno, datos de oclusión intestinal y dolor abdominal, otro con datos de sangrado de tubo digestivo bajo, constipación, diarrea y fistula perianal. Figura 4.

Los síntomas generales, mostraron que 8 pacientes presentaron pérdida de peso importante, 3 pacientes con astenia, 2 con adinamia, 2 con anorexia y 1 con fiebre. Figura 5.

Los síntomas predominantes fueron la pérdida de peso en 6 pacientes, el dolor abdominal en 8 pacientes, el sangrado de tubo digestivo en 8 pacientes, la astenia en 3 pacientes, la

diarrea en 3 pacientes, la adinamia en 2 pacientes, la anorexia en 2 pacientes y los cambios en los hábitos defecatorios en 2 pacientes. Figura 6.

En cuanto a los tipos histológicos, 9 fueron con la clasificación de Rappaport: cinco linfomas malignos histiocíticos difusos, tres linfomas malignos histiocíticos nodulares, y uno linfocítico poco diferenciado. Figura 7.

Los 4 pacientes en los que se utilizó la clasificación de la WF, dos fueron linfomas difusos de células largas no divididas de grado intermedio, uno fue clasificado como linfoma maligno difuso mixto de grado intermedio y uno como linfoma maligno difuso de células largas divididas de grado intermedio. Figura 7.

De los trece casos estudiados por linfoma primario de tubo digestivo, cuatro se encontraban en estadio I, cuatro en estadio II, uno en estadio III y cuatro en estadio IV, según la clasificación de Ann Arbor. Figura 8.

En cuatro pacientes, el diagnóstico se efectuó por endoscopia, encontrándose infiltración y ulceración de cuerpo y antro con despulimiento de la mucosa, otro con ulceración de 4cm de diámetro y engrosamiento de la mucosa gástrica y en otro úlcera gástrica cicatrizada y pólipo invasor de esófago, otro

de panendoscopia se observó con la mucosa brillante rojiza con pérdida de pliegues y mamelones sangrantes en la mucosa. En uno se efectuó colonoscopia, con hallazgo a nivel de región anorrectal de ulceración del canal anal con despulimiento de la mucosa.

Los hallazgos en la SEGD fueron: engrosamiento de pliegues, rigidez de la pared gástrica, defectos de llenado y deformación gástrica.

Se encontró en el colon por enema, despulimiento de la mucosa y trayectos fistulosos rectoperineales, así como defectos de llenado.

Se efectuaron cuatro gastrectomías totales. Dos resecciones de intestino delgado, dos colostomías con fístula mucosa y una resección abdominoperineal tipo Miles. Un paciente murió preoperatoriamente por choque hipovolémico. Hubo una muerte en el postoperatorio inmediato, por acidosis metabólica e insuficiencia cardíaca congestiva.

Dos pacientes fueron sometidos únicamente a quimioterapia, otros dos a quimioterapia y cirugía.

Hubo seguimiento únicamente de 7 pacientes, y de los otros seis no se supo nada.

D I S C U S I O N .

En la serie del Dr. Brooks y cols. encuentran un pico entre los 60 y 67 años, quedando el mayor número entre los 40 a 79 años de edad y una frecuencia hombre mujer de 1.23 a favor de los varones. ((14)EUA). En la serie de Rackner et al, la edad promedio fué de 63 años, con rangos de edad de 38 a 83 años, predominando la enf. en los hombres. En nuestra revisión encontramos también un predominio mayor para el sexo masculino, y los rangos de edad de 25 a 70 años, con una edad promedio de 44 años, donde quizá exista esa diferencia de edad por factores ambientales, como sugiere Doglione en Italia (1).

Revisando nuestros resultados con lo reportado por Brooks, encontramos que en su serie, el dolor fué el sintoma más frecuente, seguido de pérdida de peso, vómito, sangrado, náusea, anorexia, debilidad y diaforesis, en nuestro estudio los más frecuentes fueron dolor, pérdida de peso y sangrado.

En la serie de Rackner el sintoma más frecuente fué el dolor, la pérdida de peso y el sangrado. La sintomatología revisada, coincide con lo reportado en el resto de la literatura, lo cual coincide con nuestros resultados. (14, 29, 18).

Consideraciones Generales

1).- Dentro de lo posible, deben mejorarse las condiciones nutricionales e hidroelectrolíticas del paciente, así también, corregir la anemia.

2).- Es conveniente protocolizar y etapificar adecuadamente al paciente, ya que el mayor beneficio que pueden obtener los pacientes es en el estadio I y II dándose manejo quirúrgico.

3).- Determinar el tipo de evolución clínica, la infiltración a médula ósea y los niveles de DHL para determinar el tipo de respuesta a quimioterapia, en caso de pacientes con etapa II o enf. más avanzada.

4).- Recordar que los pacientes manejados únicamente con quimioterapia o radioterapia, presentan en un 25-33% el riesgo de perforación o hemorragia con una mortalidad muy alta (100%).

5).- El 60% de pacientes presenta granulocitopenia y trombocitopenia muy importantes con la quimioterapia, por lo que la sepsis, sobre todo en pacientes esplenectomizados constituye un factor de mayor riesgo para la misma. Es necesario entonces transfusión de plaquetas, transfusión de granulocitos, uso de antibióticos de última línea e hiperalimentación.

6).- Los pacientes con linfoma del tipo histiocítico (según Rappaport) tienen peor pronóstico que los linfocíticos bien diferenciados.

7).- Después de un periodo de 2 meses a 6 años posterior a tratamiento, deben buscarse linfadenopatía cervical, axilar, inguinal o mediastinal, involucro hepático o de otras vísceras y de otros sitios no viscerales.

8).- Los tumores menores de 5 cm. tienen una supervivencia del 100% en los pacientes con linfoma gástrico, así los tumores de 5 a 10 cm tienen una supervivencia a 5 años del 73% y los tumores mayores de 10 cm únicamente sobreviven a 5 años el 36%. Si el tumor penetra a otros órganos por involucrar completamente el grosor del estómago la supervivencia disminuye marcadamente.

9).- El involucro de ganglios linfáticos regionales disminuye la supervivencia de 72% a 22%.

10).- Muchos autores sugieren que el pronóstico es mejor con los bien diferenciados que con los mal diferenciados, sin importar que método se utilice para clasificarlos.

11).- Si se utiliza únicamente radioterapia en el linfoma gástrico, un 22% de los pacientes tienen sangrado masivo

digestivo alto, contra un 12% de los pacientes que se someten a cirugía y radioterapia.

12).- El manejo que queda ser curativo y con una supervivencia a 5 años del 50 al 67% en el tratamiento quirúrgico, así los tumores resecables tienen una supervivencia a 5 años de 75% y los no resecables del 32%.

13.- Las metas con las exploraciones y resecciones en los pacientes con linfoma de tubo digestivo son:

- a).- Quitar los síntomas.
- b).- Etapificar correctamente al paciente.
- c).- Prevenir el sangrado o perforaciones inducidas por quimioterapia y/o radioterapia.
- d).- Reducir o remover completamente el tumor y así mejorar las tasas de supervivencia.

14).- Todo esfuerzo quirúrgico, por lo menos en pacientes en etapa IE, debe conseguir margenes libres de tumor.

15).- La mayor parte de la literatura revisada sugiere que la terapia de modalidad múltiple es mejor que una sola terapia.

16).- Un 13% de los pacientes desarrollan una tercera o cuarta enf. neoplásica primaria.

17).- La resolución quirúrgica de los tumores de intestino delgado y colon no tienen discusión.

(2, 3, 7, 11, 12, 14, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25).

Consideraciones especiales

1).- Los tipos histológicos de linfoma histiocítico difuso se comportan como linfoma sistémico sin importar la etapa clínica y localización, por lo que debe iniciarse Tx al momento de diagnosticarlo histológicamente, el manejo con quimioterapia aún se vaya a completar o no el manejo con cirugía.

2).- El tipo histológico de linfoma difuso de células grandes en etapa I y IIE tienen una supervivencia del 93% a 5 años con la resección quirúrgica amplia, por lo que éste es su tratamiento de elección.

3).- Los linfomas de bajo grado con diferenciación plasmocitoide corresponden al 26% de los linfomas primarios gastrointestinales, son un grupo homogéneo con tasas bajas de recurrencia extrabdominal y supervivencia prolongada.

Quizá el punto álgico en el LPTD, sea la falta de una clasificación histológica que sea apropiada para su uso generalizado y rutinario en los servicios de patología, ya que

el comportamiento biológico de estos tumores, es su génesis como anteriormente se ha mencionado. Issacson y Hall, respecto a esto proponen una clasificación propia para el LPTD, sin que en la actualidad haya otro intento para crear otras clasificaciones basadas en el comportamiento biológico mencionado al inicio de este párrafo.

(2, 3, 7, 11, 12, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25).

CONCLUSION:

Mediante la estandarización de técnicas diagnósticas y de clasificación histológica adecuada, se podrá efectuar en un futuro, un mejor manejo quirúrgico y quimioterapéutico sin mayor morbimortalidad para el paciente.

Si el Dx de LPTD, en los últimos tiempos se ha hecho más frecuente quizá se deba en parte a la mejoría de los métodos de diagnóstico y quizá también en parte, a la modificación ambiental que el ser humano a causado a su entorno biológico.

Es indiscutible, que el mejor manejo para el LPTD es la cirugía radical, en estadios I y II, con el advenimiento de nuevos fármacos, así como con la aparición de inmunofármacos (ADN idiopático Puro), se podrán manejar estadios más avanzados.

La Radioterapia es discutida, pero considero se puede usar en casos seleccionados.

R E S U M E N

El presente estudio analiza 13 casos de linfoma primario de tubo digestivo. Haciendo también una revisión bibliográfica, donde se explica brevemente la etiología, ontogenia, localizaciones primarias, clasificaciones, epidemiología, sintomatología, protocolo de estudio, tratamiento y expectativas a futuro.

PALABRAS CLAVES

| | |
|------|---|
| BH | Biometría Hemática |
| CUCI | Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica |
| CCF | Células Centro Foliculares |
| Cx | Cirugía o Quirúrgico |
| Dx | Diagnóstico |
| LM | Linfoma Maligno |
| LPTD | Linfoma Primario de Tubo Digestivo |
| PFH | Pruebas de Función Hepática |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| Rx | Radiografía |
| SEGD | Serie Esofago Gastroduodenal |
| SIDA | Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida |
| TAC | Tomografía Axial Computada |
| Tx | Tratamiento |
| VIH | Virus de la Inmunodeficiencia Humana |

S U M M A R Y

This study analyzes 13 patients with primary Lymphoma of the gastrointestinal tract. We performed a bibliographic analysis, where we explain briefly the aetiology, Ontogenic factors, Primary Locations, Classifications, aepidemiology, Symptoms, Study Protocolization, treatment, and Expectations for the future.

Key Words

| | |
|------|--|
| BH | Blood Cell Count |
| CUCI | Chronic Ulcerative Colitis |
| CCF | Centre Follicular Cell |
| Cx | Sugery, Surgical |
| Dx | Diagnostic, Diagnosis |
| LM | Malignant Lymphoma |
| LPTD | Primary Lymphoma of the Gastrointestinal Tract |
| PFH | Liver Fuction Tests |
| RMN | Magnetic Nuclear Resonance |
| Rx | Radiography |
| SEGD | Aesophageal Gastroduodenal Series |
| SIDA | Adquired Immunodeficiency Syndrome |
| TAC | Computarized Axial Thomography |
| Tx | Treatment |
| VIH | Human Immunodeficiency Virus |

CUADRO 1

R A P P A P O R T

LM nodular mixto
LM nodular histiocítico
LM nodular linfocítico poco diferenciado
LM difuso histiocítico
LM difuso linfocítico bien diferenciado
LM difuso mixto
LM difuso linfocítico poco diferenciado
LM difuso linfoblástico
LM difuso indiferenciado
LM inclasificable

LM = Linfoma maligno

CCF = Células de Centro Folicular

C U A D R O 2

K I E L (MODIFICADA POR LENNERT)

LM linfoplasmacítico/linfoplasmacitoide

LM centroblástico

LM plasmacítico

LM centrocítico

LM centroblástico/centrocítico difuso

LM centroblástico/centrocítico folicular

LM linfocítico

LM centroblástico polimorfo

LM inmunoblástico

LM linfolástico

LM reticulosarcoma

LM inclasificable

LM = Linfoma maligno

CCF = Células de Centro Folicular

CUADRO 3

LUKES - COLLINS

LM linfocítico plasmocitoide
LM sarcoma inmunoblástico
LM linfocítico pequeño
LM CCF difuso (división grande)
LM CCF folicular (división grande)
LM CCF difuso (división pequeña)
LM CCF folicular (división pequeña)
LM CCF difuso (grande no dividido)
LM CCF folicular (grande no dividido)
LM CCF difuso (pequeño no dividido)
LM inclasificable

LM = Linfoma maligno

CCF = Células de Centro Folicular

CUADRO 4

WORKING FORMULATION

Bajo grado

LM linfocítico pequeño

LM linfocítico pequeño plasmocitoide

LM folicular predominantemente de células de división pequeña

LM folicular mixto de células de división grande y pequeña

Grado Intermedio

LM folicular predominantemente de células largas

LM difuso de células de división pequeña

LM difuso mixto

LM difuso de células largas divididas

LM difuso de células largas no divididas.

Alto grado

LM inmunoblástico de células largas

LM linfoblástico

LM difuso de pequeñas células no divididas

LM histiocítico

LM inclasificable

LM = Linfoma maligno

CCF = Células de Centro Folicular

CUADRO 5
CLASIFICACION DE ANN ARBOR

MODIFICADA

TOMA EN CUENTA EL GRADO DE AFECTACION DE LA ENFERMEDAD

ESTADIO

- I Limitado a un solo órgano extralinfático
- II Órgano extralinfático y ganglios regionales
- III Órgano extralinfático, ganglios regionales y supradiafragmático
- IV Diseminación amplia

Carbone, Kaplan y Musshoff

CUADRO 4

MANIFESTACIONES CLINICAS

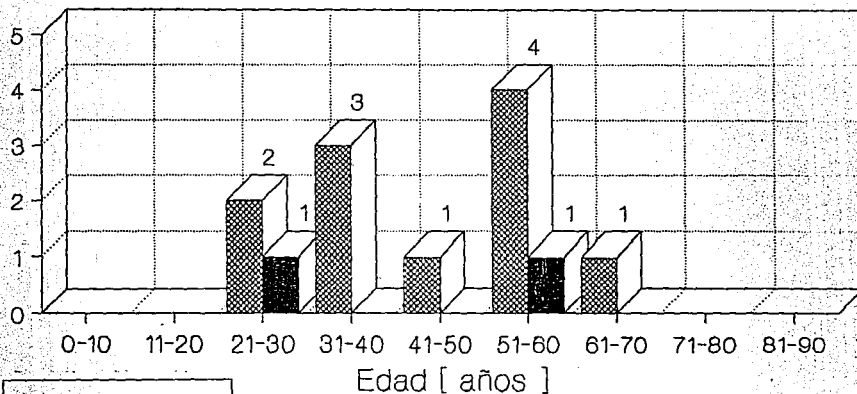
| | |
|--------------------|---|
| ESTOMAGO | Dolor abdominal, síndrome ulceroso, dispepsia, hemorragia de vías digestivas altas, pérdida de peso |
| INTESTINO DELGADO | Dolor abdominal, diarrea, absorción intestinal deficiente, pérdida de peso, oclusión intestinal hemorragia de vías digestivas altas |
| COLÓN Y RECTO | Rectorragia, dolor abdominal/rectal, diarrea, oclusión intestinal, fístulas, constipación, cambios en el hábito intestinal, pérdida de peso |
| SINTOMAS GENERALES | Astenia, adinamia, fiebre, pérdida de peso, anorexia |

SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL, H.E.C.M.R.

Linfoma Primario de Tubo Digestivo

Clasificación por Sexo y Edad

Número de Pacientes



Edad Promedio:
44.46 años

Hombres Mujeres

Figura 1.

SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL, H.E.C.M.R.
Linfoma Primario de Tubo Digestivo
Síntomas: Estómago

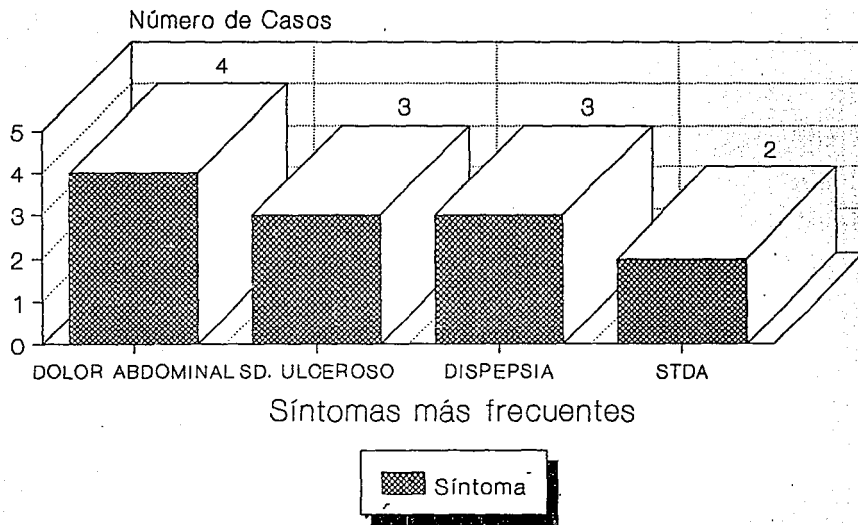


Figura 2.

SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL, H.E.C.M.R
Linfoma Primario de Tubo Digestivo
Síntomas: Intestino Delgado

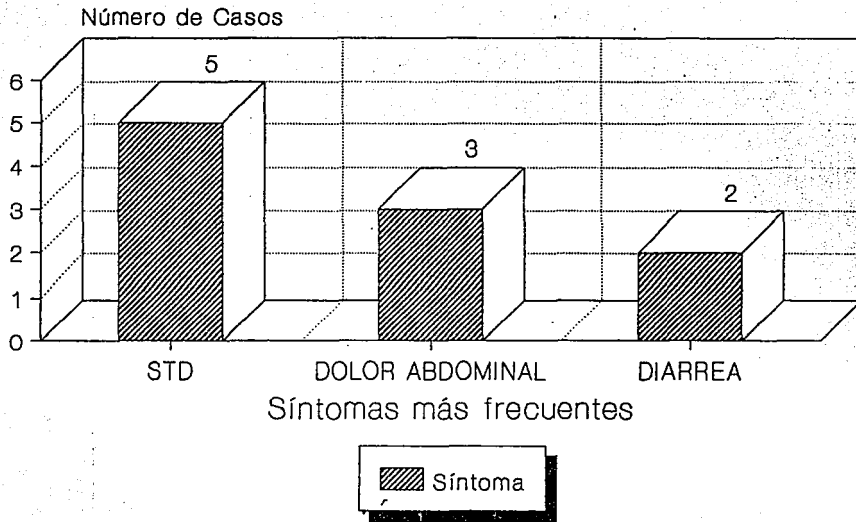


Figura 3.

SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL, H.E.C.M.R.

Linfoma Primario de Tubo Digestivo

Síntomas: Colon y Recto

Página 50

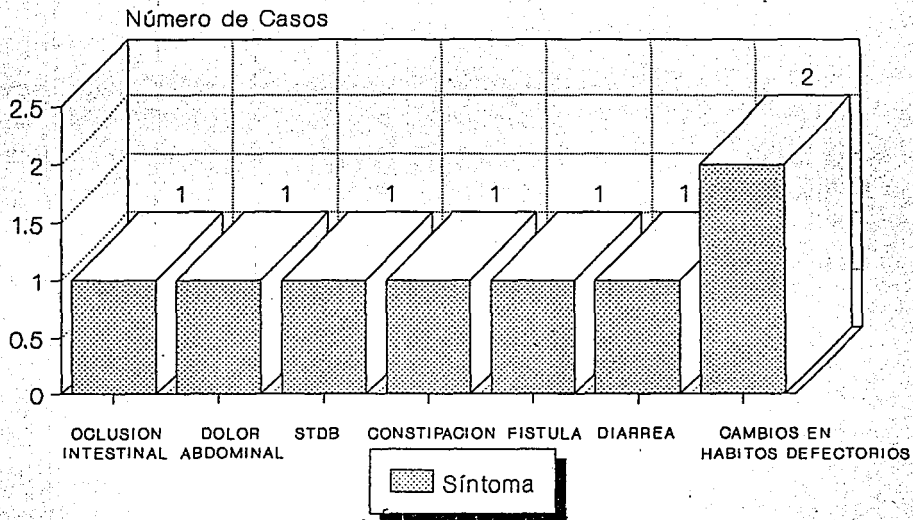


Figura 4.

SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL, H.E.C.M.R.
Linfoma Primario de Tubo Digestivo
Síntomas: en General

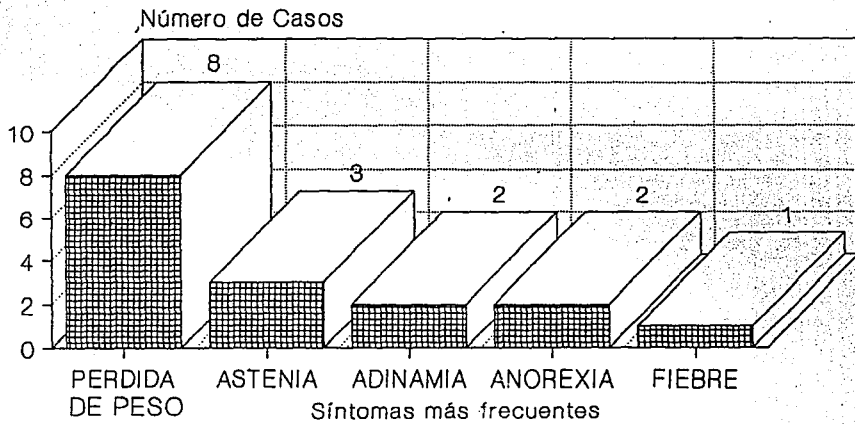


Figura 5.

SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL, H.E.C.M.R.

Linfoma Primario de Tubo Digestivo

Síntomas más Frecuentes (Global)

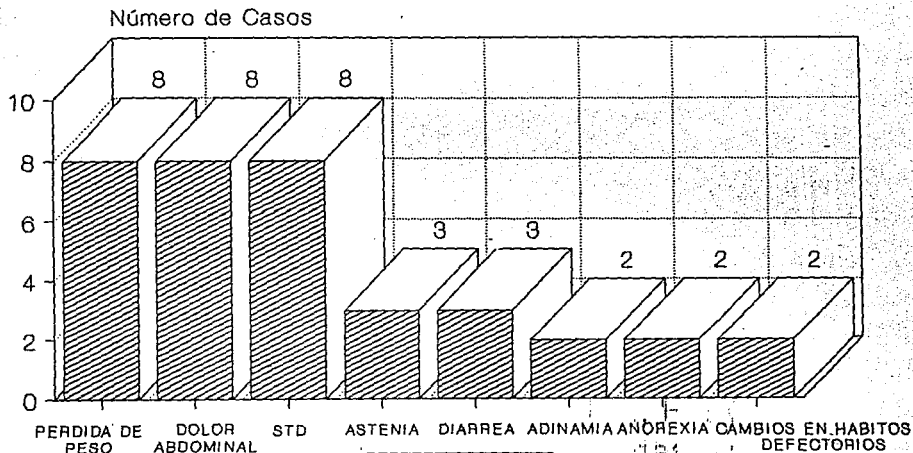


Figura 6.

SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL, H.E.C.M.R.

Linfoma Primario de Tubo Digestivo

Tipos Histológicos: Rappaport y WF

página 53

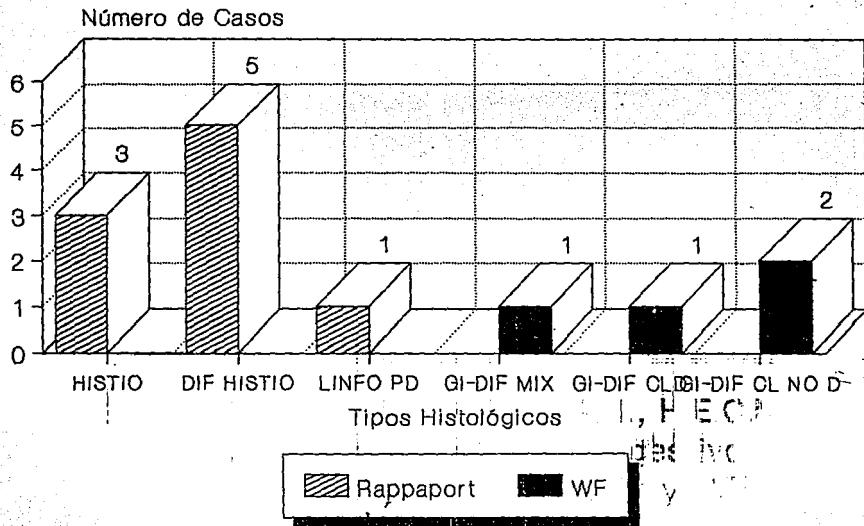


Figura 7.

SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL, H.E.C.M.R. Linfoma Primario de Tubo Digestivo Estadíos

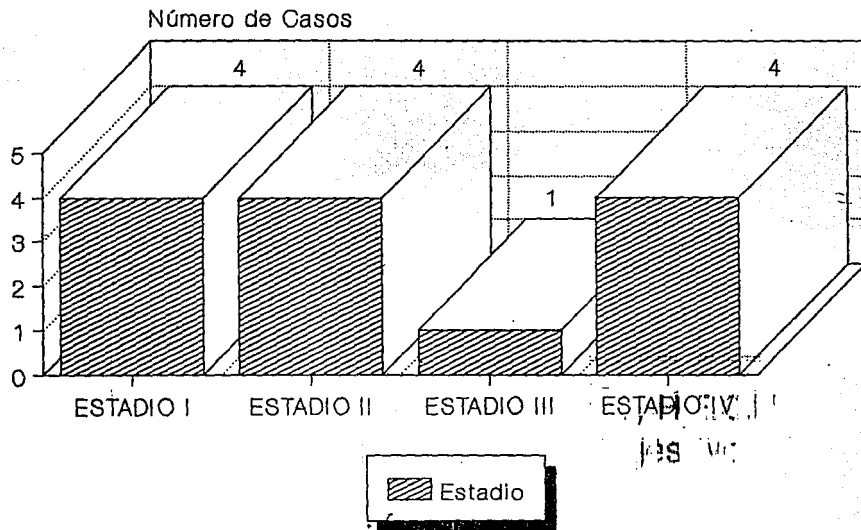


Figura 8.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Doglioni C Wotherspoon AC et al High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. The Lancet 1992; 339 (Apr 4): 834-835.
- 2.- Aviles A et al Clasificación de riesgo de grupo en pacientes con Linfoma no-Hodgkin's. Arch Invest Med 1990; 21: 11-16.
- 3.- Hayes J Dunn E Has the incidence of primary gastric lymphoma increased? Cancer 1989; 15(63): 2073-2076.
- 4.- Isaacson FG et al Malignant histiocytosis of the intestine: AT-Cell lymphoma. The Lancet 1985; 28: 688-691.
- 5.- Lieberman P et al Evaluation of malignant lymphomas using three classifications and the working formulation. The Am Jour 1986; 81 (3): 365-380.
- 6.- Nakamine H et al VCCL I - Positive extranodal lymphoma resembling multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. Canor 1989; 1: 1500-1503.
- 7.- Adkins R Scott W Sawyers J Gastrointestinal lymphoma and sarcom. Ann Surg 1987; 205 (6): 625-633.
- 8.- Hall P levison D Malignant lymphoma in the gastrointestinal tract. Seminars in Diagnostic Path 1991; 8(3): 163-177.
- 9.- Stanfeld A.G. Updated Kiel Classification For lymphomas. The Lancet 1988; 6: 292-293.
- 10.-Grady W et al Gastrointestinal lymphomas. The Am Jove of surg et Pat. 1985; 9 (5): 328-337.

- 11.-Weingrad D et al Primary gastrointestinal lymphoma: A 30-year review. Cancer 1982; 15: 1258-1265.
- 12.-Filippa DA et al Primary lymphomas of the gastrointestinal tract. Am J Surg Pathol 1983; 7: 363-372.
- 13.-Arista-Nasr J et al The role of the endoscopic biopsy in the diagnosis of gastric lymphoma: A morphologic and immunohistochemical reappraisal. Human Pathology 1991; 22 (4): 339-348.
- 14.-Brooks J Enterline HT Primary gastric lymphomas A clinicopathologic study of 58 cases with long-term follow-up and literature review. Cancer 1983; 51: 701-711.
- 15.-Seo Is et al A combined morphologic and immunologic approach to the diagnosis of gastrointestinal lymphomas. Cancer 1982; 49: 493-501.
- 16.-Hockey M et al Primary gastric lymphoma. Br J Surg 1987; 74: 483-487.
- 17.-Isaacson FG Classifying primary gut lymphomas. The Lancet 1988; 12: 1148.
- 18.-Shepherd NA Hall PA Comes PJ Levison DA Primary malignant lymphoma of the colon and rectum. A histopathological and immunohistochemical analysis of 45 cases with clinicopathological correlations. Histopathology 1988; 12: 235-252.
- 19.-Fleming ID et al The role of surgery in the management of gastric lymphoma. Cancer 1982; 49: 1135-1141.
- 20.-Rackner V Thirby R Ryan J Role of surgery in multimodality therapy for gastrointestinal lymphoma. The Am Jour Surg ---

- 1991; 161: 570-575.
- 21.-Rosen CH et al Is an aggressive surgical approach to the patient with gastric lymphoma warranted?. Ann Surg 1987; 205 (6): 634-640.
 - 22.-Shiu M et al Management of primary gastric lymphoma. Ann Surg 1987; 195 (2): 194-202.
 - 23.-Collins C Mortimer J Livingston R High-dose cyclophosphamide in the treatment of refractory lymphomas and solid tumor malignancies. Cancer 1989; 63: 228-232.
 - 24.-Remine S Linfoma Abdominal. Papel de la Cirugía. Clin Quir North Am 1985; 19: 303-315.
 - 25.-Ostrow S et al Causes of death in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1981; 48: 779-782.
 - 26.-Ori RK Lininger JR Lawrence W Gastric Pseudolymphoma. Ann Surg 1983; 210 (2): 185-194.
 - 27.-Brooks J Enterline HT Gastric Pseudolymphoma. Cancer 1983; 51: 476-486.
 - 28.-Connor J Wise L Management of gastric lymphomas. Am Surg 1974; 127: 102-108.
 - 29.-Sandler RS Has primary gastric lymphoma become more common? Clin Gastroenterol 1984; 6: 101-107.
 - 30.-Sivak MV Jr Gastroenterologic endoscopy. Saunder Company. 1987; Págs. 486-487, 517-518, 940-942.
 - 31.-Sivak Michael V Jr. Gastrointestinal endoscopy. Clinics of North Am. Endoscopic ultrasonography 1992; 2(4): 625-635, 729-743.

32.-Sikora Karol, Los genes, los sueños y el cáncer BMJ México
1994; 2: 221-225.