

## Consenso de estudio

### Actualización de criterios en linfomas gastrointestinales

*Profesora Agregada Dra. Ana Mariño*

*Unidad Inmunomolecular. Hospital de Clínicas, UdelaR*

Isaacson & Wright, en el año 1983, describieron el concepto de Linfoma del Tejido Linfoide Asociado a las Mucosas (MALT, según la sigla inglesa) <sup>(1)</sup>. Fue Peter Isaacson quien por primera vez clasificó los Linfomas Gastrointestinales y los agrupó en las diferentes entidades que hoy conocemos, basado en la morfología y el inmunofenotipo, así como en mutaciones propias de estas diversas proliferaciones linfoides. Los Linfomas denominados MALT se encuentran dentro de los linfomas no Hodgkin de células B, extranodales, y se origina de la zona marginal, siendo posible el compromiso de los ganglios linfáticos y de otros órganos durante su evolución <sup>(2)</sup>. Para definir un Linfoma como primario gástrico debe existir ausencia de adenopatías, tanto periféricas como mediastínicas, sin afectación de sangre periférica ni hepatoesplénica <sup>(1)</sup>. Se puede definir como Linfoma MALT a una proliferación celular neoplásica monoclonal de linfocitos B constituida básicamente por células de tipo CCL o *centrocito like*, plasmocitos y células monocitoides B que infiltran la mucosa gástrica e infiltran de manera destructiva, como en sacabocado, las glándulas gástricas, constituyendo las lesiones linfoepiteliales verdaderas, que son características de este tipo de tumores, pero no patognomónicas <sup>(3)</sup>. Se diagnostica más frecuentemente a partir de los 50 años, con un predominio de los varones sobre las mujeres de 1,7:1. En el momento de su diagnóstico es un tumor de bajo grado en un 70-85% de los casos. Asienta preferentemente en el antro: 41%, sin embargo, si observamos detalladamente el estómago, podemos demostrar que estas lesiones son básicamente multicéntricas o multifocales, siendo éste un elemento muy importante en vistas a la terapéutica <sup>(4)</sup>. El linfoma gástrico primario es cada vez más frecuente; representa aproximadamente 7% de todas las neoplasias malignas del estómago y alrededor de 2% de todos los linfomas, siendo la localización gástrica la más frecuente entre los linfomas MALT <sup>(5)</sup>.

#### Etiopatogenia

El estómago normal carece de tejido linfoide organizado, siendo la infección crónica por la bacteria *Helicobacter Pylori* la responsable de la aparición de tejido MALT en la mucosa gástrica <sup>(6)</sup>. Existe una estrecha relación entre la

infección por el *Helicobacter Pylori* (Hp) y el desarrollo de linfoma MALT gástrico, demostrado por diferentes estudios. En estudios epidemiológicos se ha observado una significativa prevalencia de infección por *Helicobacter Pylori* en pacientes afectados con el linfoma MALT, con una tasa de infección cercana a 100% <sup>(7)</sup>.

El proceso comienza con una colonización e inflamación aguda de la mucosa gástrica por el Hp con destrucción de foveolas gástricas. El Hp se aloja en ellas creando una nube de amonio, gracias a que posee una enzima, la ureasa, para defenderse del medio ácido. Allí actúa extracelularmente sobre las vacuolas de mucina provocando en muchos casos una erosión de la mucosa <sup>(2)</sup>.

La inflamación aguda evoluciona a una inflamación crónica, con aumento de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos <sup>(8)</sup>. Inicialmente puede existir una gastritis antral difusa y los linfocitos emigran al territorio gástrico, hasta los capilares de la lamina propia <sup>(2)</sup>. Inicialmente los linfocitos que permean el epitelio son Linfocitos T que ejercen una acción citotóxica sobre la mucosa gástrica. Estos Linfocitos T estimulan la aparición de agregados linfoides B, que son las clonas que evolucionan al Linfoma.

En el curso de la gastritis crónica pueden aparecer folículos linfoides y agregados linfoides, lo que constituye el llamado tejido MALT. Éste es el sustrato anatómico necesario para que se desarrolle un linfoma MALT. Wotherspoon estableció una graduación anatómica, que reproducimos en la Tabla I, en la que se esquematiza la progresión de las lesiones desde una mucosa normal hasta el linfoma MALT de bajo grado <sup>(9)</sup>.

Evolución Histológica del efecto del <i>Helicobacter Pylori</i> en la mucosa gástrica	
Graduación:	
1	Normal
2	Gastritis crónica activa
3	Gastritis crónica activa con formación de folículos linfoides
4	Infiltrado linfoide en lámina propia
5	Infiltrado linfoide en lámina propia, probablemente linfoma
6	Linfoma MALT de bajo grado

Estudios citogenéticos han puntualizado severas anomalías involucradas en estos tumores. La más común de esas anomalías es t(11;18)(q21;q21). La traslocación t(11;18)(2;33) ocurre en aproximadamente 50% de los Linfomas MALT citogenéticamente anormales, independien-



## LO MEJOR EN ANATOMIA PATOLOGICA

Circunvalacion Durango 1429 6° A y B

Telefax : 916 89 69\*

Web : bioquim.com.uy

temente del sitio de origen. Los genes involucrados para la t(11;18) son el API2 en el 11q21 y MLT (para la translocación del Linfoma MALT) en 18p21. API2 pertenece a la familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis. Aunque la función del MLT es comúnmente desconocida, existen hipótesis de que la fusión proteica API2/MLT resultante de la t(11;18)(q21;q21) puede causar el incremento de la inhibición de la apoptosis y, por lo tanto, confiere mayor sobrevivencia al Linfoma MALT.

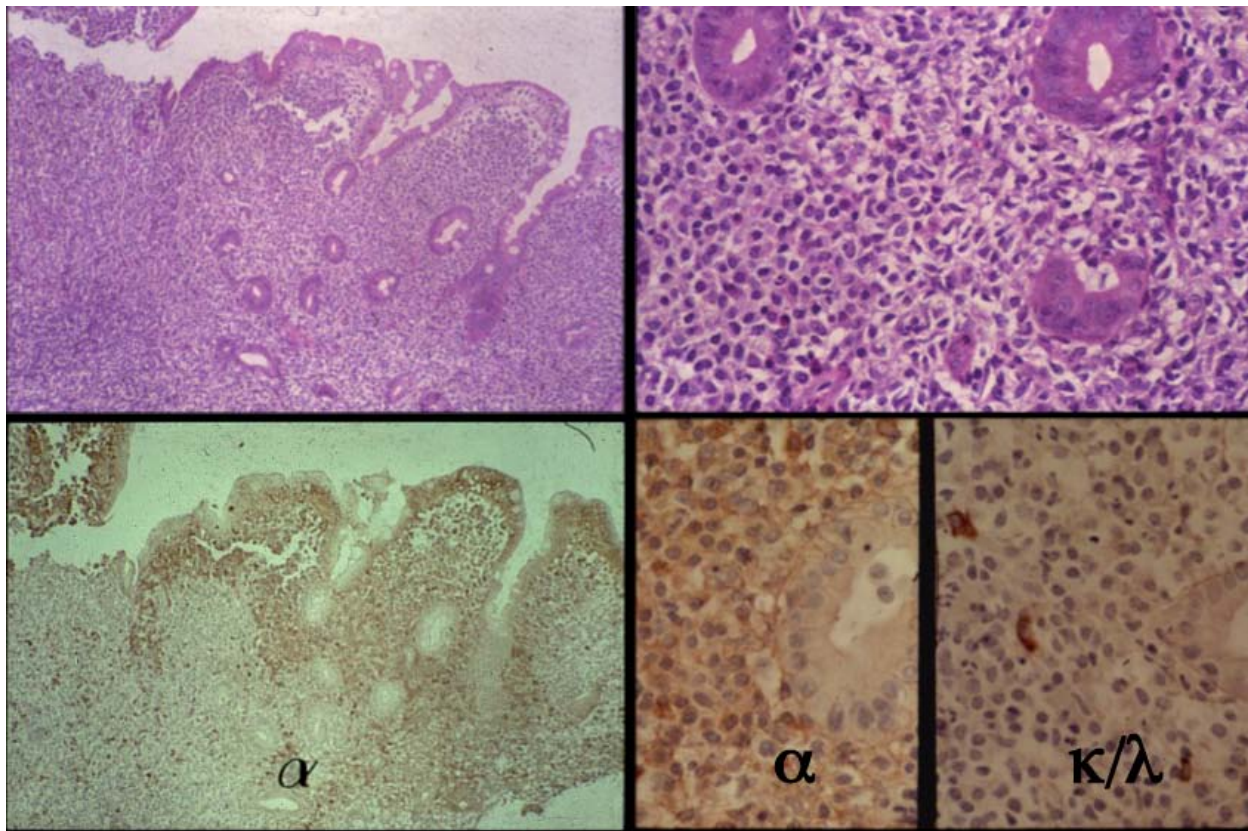
Otras anomalías cromosómicas recurrentes de los Linfomas MALT son la trisomía 3 y la t(1;14); los genes involucrados en la trisomía 3 no son conocidos actualmente.

El Bcl-10 es un gen que activa la cascada NF-k B y es capaz de inducir la apoptosis en diferentes tipos de células. Los Bcl-10 mutantes pierden la habilidad proapoptótica de los tipos no aberrantes de Bcl-10 y, en algunos casos, también fallan la activación de NF-k B. Por lo tanto es esperable que estas alteraciones genéticas puedan tener un efecto incrementado sobre la génesis del linfoma, pues la pérdida de la proapoptosis del Bcl-10 puede conferir mayor supervivencia a las células B del maltoma y la activación del NF-k B puede proveer señales antiapoptóticas y proliferativas. Otras alteraciones genéticas comúnmente involucradas en los otros tipos de linfomas también se han observado en los maltomas, incluyendo las alteraciones del Bcl-6 y las mutaciones de la proteína p-53<sup>(11)</sup>. Posiblemente la relación más evidente entre Hp y linfoma MALT venga dada por la regresión de las lesiones tumorales tras la erradicación de la infección, descrita inicialmente por Stolte en 1993 y confirmada posteriormente en múltiples trabajos<sup>(12)</sup>. Se ha

documentado la regresión morfológica e inmunogenética de estas lesiones en fase precoz; cuando los linfomas sobrepasan la muscular, no curan con la erradicación del hP.

### Diagnóstico

El diagnóstico de linfoma MALT se basa en esófago-gastroduodenoscopia, con toma de biopsias múltiples y profundas. El patrón endoscópico puede ser una mucosa de aspecto cerebroide con pliegues engrosados, presencia de ulceraciones, masas irregulares o polipoideas. El hallazgo de estas lesiones junto a úlceras múltiples, estrelladas, y en ocasiones confluentes (que incluso pueden rebasar el píloro y afectar al duodeno), es sugestivo de lesión linfomatosa. Ante la simple sospecha de la existencia del linfoma MALT, el endoscopista tomará numerosas muestras, mapeando la totalidad de la mucosa gástrica. El anatomopatólogo completará el diagnóstico histológico con técnicas de inmunohistoquímica, Southern Blot y de PCR para detectar la monoclonalidad de linfocitos B<sup>(13)</sup>. Se considera como el rasgo morfológico más característico de linfoma MALT a la presencia de lesión linfoepitelial, consistente en la invasión de la cripta por agregados de linfocitos centrocitoides, las técnicas de inmunohistoquímica para citoqueratinas (epitelio) ponen en evidencia la ruptura de las glándulas por los linfocitos B neoplásicos. Se pueden observar agrupaciones de glándulas remanentes formado sinsicios glandulares o granulomas. Los estudios inmunohistológicos muestran positividad para marcadores de células B, CD20, CD79 a, CD19, e IgM y negatividad a CD5, CD10, CD23 y ciclina D1<sup>(15)</sup>.



La división en linfomas de bajo y alto grado se hace según la proporción de células blásticas en la lesión<sup>(12)</sup>. La clasificación del tumor en alto o bajo grado es importante, ya que el alto grado conlleva un cuadro clínico más agresivo y un peor pronóstico. El diagnóstico histológico del grado puede ser difícil en determinados pacientes, ya que ambos grados pueden coexistir en una misma lesión o en diferentes lesiones multifocales, habiéndose descrito la transformación evolutiva de bajo a alto grado en los linfomas MALT<sup>(6)</sup>. Se considera que la presencia de islotes de más de 20 células transformadas, o una proporción superior al 15-20% de células de alto grado tiene significación clínica<sup>(15)</sup>. En determinados linfomas de alto grado no se aprecia ningún signo de lesión de bajo grado, por lo que estos tumores pueden considerarse de alto grado "de novo". No obstante, este dato carece de significación pronóstica al no haberse registrado diferencias clínicas con los linfomas que progresan de bajo a alto grado<sup>(14)</sup>.

### Clasificación Inmunohistológica

#### Linfoma MALT

##### Bajo Grado

Se observan células linfoides maduras tipo B CD 20(+), CD 5(-), CD 10(-), CD 23(-) ciclina D1(-), Bcl 6(-). Además, en muchos casos existe trisomía del cromosoma 3 (como en general ocurre con los linfomas de la zona marginal).

##### Alto Grado

Predominan las células centroblásticas (y en algunos casos células de tipo inmunoblásticas).

El colon se afecta únicamente en el 5-20% de las ocasiones por los Linfomas extranodales. De este modo, el linfoma primario del colon constituye del 0,2 al 0,5% de las neoplasias de esta región, siendo su prevalencia de 0,02 por 100.000 habitantes<sup>(1-6)</sup>. En el colon, el ciego es el segmento afectado con más frecuencia, seguido del recto, probablemente debido a la mayor cantidad de tejido linfoide en estos dos lugares. En el 5% de los casos existen, además, lesiones sincrónicas y múltiples pólipos linfomatosos<sup>(1-8)</sup>.

Según la mayoría de publicaciones, el Linfoma Primario de Colon (LPC) tiene un pico de incidencia a los 50-70 años, aunque se han descrito casos desde los 3 a los 86 años. Tiene una relación hombre:mujer de 2:1 o superior<sup>(1,2,4)</sup> y suele tratarse de linfomas no-Hodgkin de célula B originados en el tejido linfoide asociado a mucosa (MALT)<sup>(2,3,8)</sup>. Los linfomas intestinales de célula T son todavía menos frecuentes que los anteriores, si bien en el continente asiático esta dominancia es menos evidente<sup>(6,7)</sup>. Asimismo, en algún caso aislado, se ha relacionado el linfoma T con la enfermedad celíaca y con un peor pronóstico<sup>(1,9)</sup>. Según Romaguera y cols.<sup>(10)</sup>, los linfomas colónicos de las células del manto y de la zona marginal probablemente sean más frecuentes de lo que hasta ahora se creía.

La causa del linfoma primario de colon es desconoci-

da, pero se ha relacionado con diversas patologías como los estados de inmunosupresión (VIH, tratamiento corticoideo, terapéutica en trasplantes, etc.) o la enfermedad inflamatoria intestinal. Según algunos autores, su relación con el sida explicaría el aumento de su incidencia en los últimos años<sup>(1-3)</sup>. La forma de presentación más frecuente es como dolor abdominal inespecífico, crónico y mal localizado, con masa palpable abdominal y pérdida de peso. Otras formas descritas son: síndrome anémico, sangrado crónico, sangrado rectal, abdomen agudo por perforación, intususcepción o simulando una enfermedad inflamatoria intestinal<sup>(2-4,11,14)</sup>. El diagnóstico definitivo es siempre histológico, bien por biopsia obtenida mediante colonoscopia -lo más frecuente- bien por estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Wang y cols. describen tres tipos de presentación endoscópica: tipo mucoso (erosivo o ulcerativo), tipo polipoide y el tipo masivo<sup>(7)</sup>. Más tarde, Myung y cols. describen tres tipos fundamentales de presentación: fungosa, ulcerativa e infiltrativa, con sus variantes intermedias ulcerofungosa y ulceroinfiltrativa, con un total de cinco<sup>(6)</sup>. Para el diagnóstico de LPC es imprescindible distinguirlo de una afectación colónica por un linfoma sistémico, ya que el pronóstico y tratamiento son muy diferentes.

### Linfomas de Fenotipo B

#### Linfoma linfoplasmacítico

Es un linfoma de fenotipo B, de células pequeñas, a veces asociado a macroglobulinemia de Waldenstrom. Morfológicamente son linfocitos plasmocitoides pequeños y células plasmáticas dispersas que suelen segregar una proteína monoclonal que puede detectarse en el suero. Se excluyen de éste algunas variantes con células plasmáticas o plasmocitoides de otros linfomas. Es raro (1,5% de linfomas nodales) y ocurre en personas mayores, con una media de 63 años, siendo ligeramente más frecuente en varones. Los casos primitivos extranodales son excepcionales y suelen ser reflejo de extensión a estos órganos desde ganglios y médula ósea. Algunos casos han sido asociados con infecciones por virus de hepatitis C. Puede producir un síndrome de hiperviscosidad cuando la paraproteína se expresa en suero (generalmente Ig M). La contrapartida normal se supone un linfocito B periférico predestinado a diferenciarse en célula plasmática tras la respuesta inmune primaria a un estímulo antigénico o bien a un linfocito B post centro germinal (Jaffe y cols 2001).

#### Linfoma folicular

Supone aproximadamente 22% de los linfomas no-Hodgkin en el adulto y, de ellos, 70% de los denominados "linfomas de bajo grado de malignidad". Es raro por debajo de los 20 años y la media de edad de aparición está en torno a los 59 años. Es ligeramente más frecuente en mujeres (Jaffe y cols 2001).

Los LF primitivos gastrointestinales son muy raros y suelen derivar de los primitivamente nodales que luego se extienden al aparato digestivo. Son tumores que derivan del



centro germinal de los folículos linfoides, por ello también llamados linfomas centrolímbicos, por lo que, por definición, son de fenotipo B, con reordenamiento clonal de gen de la IgH (fracción FR2-JH), tanto de los ganglios linfáticos como de los de otros órganos hematopoyéticos extraganglionares. El término “folicular” engloba dos conceptos fundamentales: los tumores crecen, sobre todo al comienzo, formando “nódulos” y están constituidos por células centrolímbicas que tienen un fenotipo específico.

Desde el punto de vista morfológico no es un tumor homogéneo. Siempre existe una mezcla de células linfoides pequeñas (centrocitos o linfocitos hendidos) y grandes (centroblastos), imitando las células de los centros germinales normales. Según el número de centroblastos presentes, tanto la REAL como la OMS en sus clasificaciones han dividido en tres grados a los LF.

Arquitectalmente existen tumores mixtos, foliculares y difusos. Si el patrón folicular es superior al 75%, son linfomas foliculares. Si las áreas foliculares suponen menos del 75% y el resto son difusas los linfomas son foliculares y difusos (mixtos) y cuando menos del 25% son foliculares, el linfoma es difuso.

Tanto el patrón de predominio celular como el arquitectural tienen implicaciones pronósticas, siendo de peor pronóstico los de mayor grado y más agresivos los difusos que los foliculares. La transformación a linfoma difuso de células grandes ocurre entre 25 y 35% de los linfomas foliculares y entonces la evolución es muy rápida y suele aparecer resistencia al tratamiento, con lo que el pronóstico es muy malo. El manto folicular no participa en la neoplasia así como tampoco la zona marginal monocitoide, aunque ésta última en ocasiones puede ser hiperplásica, rodeando los folículos neoplásicos, dato éste que parece que ensombrece el pronóstico. La presencia de células plasmocitoides es excepcional (Jaffe y cols 2001).

#### Linfoma del manto

Supone entre 3 y 10% de los linfomas no-Hodgkin, con una edad media de aparición de 60 años. Más frecuente en hombres, sobre todo es nodal aunque el lugar extranodal más frecuentemente afectado es el tracto gastrointestinal (30%) y después el anillo de Waldeyer (Jaffe y cols 2001).

Deriva de las células del manto folicular, situado entre el centro germinal y la zona marginal. Muestra reordenamiento clonal de gen de la IgH (fracción FR2-JH), con la región variable no mutada, lo que supone una célula B pregerminal, aunque existen casos aislados con mutación somática como la de los linfocitos foliculares/posfoliculares y por tanto con genotipo similar.

Generalmente es muy monomorfo, de linfocitos de pequeño o mediano tamaño, ligeramente hendidos (como los centrocitos). Al diagnóstico es difuso, aunque puede existir un patrón vagamente nodular y también “en diana” (patrón “zona del manto”). Este último biopsiado de forma incipiente, se ve el tumor expandiendo el manto, pero sin borrar todavía los centros germinales y sin fundirse con los nódulos vecinos, respetando los espacios interfoliculares.

Acompañando al tumor frecuentemente existen histiocitos epitelioides, en ocasiones con hemosiderina, que confieren a la lesión, cuando se observa a pequeño aumento, un patrón “en cielo estrellado”. Asimismo pueden verse pequeños vasos hialinizados (Jaffe y cols. 2001).

No suele, como otros linfomas, evolucionar a linfomas de células grandes pero, con la evolución de la enfermedad y las recaídas, puede hacerse más agresivo. Muestra un incremento de la actividad mitótica, aparece pleomorfismo y agrandamiento nuclear, de forma que puede cumplir los criterios de la variante blastoide. El parámetro más importante en relación con el pronóstico es el incremento del índice mitótico (más de 10- 37,5 mitosis/15 cga) (Jaffe y cols. 2001).

Aunque morfológicamente semeja linfomas de linfocitos pequeños o LLC -B, su pronóstico es malo, no es curable y la media de supervivencia oscila entre 3 y 5 años. Existe una forma peculiar de infiltración del aparato digestivo denominada “poliposis linfomatoide” de la que la que es responsable en su inmensa mayoría, el LCM.

#### Linfoma difuso de células grandes de fenotipo B

Linfomas de fenotipo B con expresión de CD30, no se consideran verdaderos linfomas anaplásicos y suelen aparecer en cualquier tipo de inmunosupresión, sobre todo en el SIDA. Es una proliferación, generalmente difusa, de células cuyo núcleo es dos veces o más el tamaño de un linfocito normal.

Es un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides. Constituyen entre 30 y 40% de los linfomas no-Hodgkin del adulto. La media de edad es alrededor de los 70 años, aunque puede aparecer en niños.

Más del 40% son extranodales, siendo el tracto gastrointestinal, y su origen gástrico o íleo-cecal, los más frecuentes. Es ligeramente más frecuente en varones.

Existen cuatro subtipos: centroblástico (generalmente de origen folicular), inmunoblastico, rico en célula T e histiocitos y anaplásico (Jaffe y cols 2001).

**Linfomas de fenotipo T**, mucho menos frecuentes, de todos los que se reflejan en las clasificaciones anteriormente citadas. Más heterogéneos morfológicamente que los de fenotipo B, muestran frecuentemente patrones polimorfos e incluyen otras células no neoplásicas, como eosinófilos, otros linfocitos no tumorales, macrófagos, etc., reflejo de la frecuente secreción de citoquinas por los linfocitos T tumorales.

#### 1. Leucemia/linfoma T prolinfocítico

En el tracto gastrointestinal es excepcional. Generalmente se expresa en forma de leucemia, que es muy agresiva, y la constituyen células de pequeño y mediano tamaño, prolinfocitos de fenotipo T post-tímico. Su diagnóstico en órganos distintos de piel, médula ósea, hígado, bazo y sangre periférica supone extensión de la enfermedad (Jaffe y cols 2001).

Sus características inmunohistoquímicas son como los

linfomas T periféricos: CD45 positivo y CD3 positivo. En 60% las células son CD4 positivo y CD8 negativo, pero es distintivo de ellos la coexpresión de CD4 y CD8, hecho que ocurre en 25% (Jaffe y cols 2001).

#### Linfoma de células T asociado a enteropatía

Ocurre en adultos en un amplio rango de edad. Se suele asociar a enteropatías como la enfermedad celíaca. Algunos casos, sobre todo en América Central y del Sur, han sido asociados a infección por Virus Epstein Barr.

Al momento del diagnóstico suele estar limitado al abdomen. En algunos casos se disemina a ganglios linfáticos y una variedad de órganos extranodales (hígado, bazo, cerebro, corazón, médula ósea, pulmones, riñones, tiroides y otros lugares), lo cual incrementa su mortalidad (Jaffe y cols 2001).

#### Linfoma T periférico

Se denominan así a linfomas de fenotipo T no específicos, que no pueden encuadrarse en otras categoría bien establecidas, como se refleja en la clasificación de la OMS. Suponen prácticamente la mitad de todos los linfomas T de los países occidentales. Predomina en adultos y afecta a ambos sexos por igual. Existe una variante interfolicular denominada “de zona T” y otra rica en células epitelioides que corresponde al denominado clásicamente como linfoma de Lennert (Jaffe y cols 2001).

#### Linfoma anaplásico de células grandes (T)

Es un linfoma T categorizado gracias a la irrupción de la inmunohistoquímica, ya que debe de expresar CD30 (Ki-1) y últimamente, en la mayoría de los casos, se ha asociado a la kinasa denominada ALK. Sus características inmunohistoquímicas son comunes a la de los linfomas T periféricos de células grandes y, como en los de otras localizaciones, deben ser positivos a CD30, ALK y EMA. Suponen el 3% de los linfomas no-Hodgkin del adulto, pero hasta el 30% de los linfomas en los niños. Existen dos picos de prevalencia, uno en jóvenes y otro de la tercera década en adelante. La afectación primaria extranodal, sobre todo de la piel, es frecuente, pero en el intestino y sistema nervioso central es rara (Jaffe y cols 2001).

#### Bibliografía

1. AZAB M, HENRY AMAR M, ROUGIER P, et al. Prognostic factors in primary gastrointestinal non Hodgkin's lymphoma. Cancer 1989; 64: 1208-1217.
2. REYES J, BAEZA R, LLORENS P, et al. Tratamiento de los linfomas gastrointestinales. Gastr.Latinoam, 1990; 1:59-60.
3. DAWSON IM, CORNES JS, MORSON BC. Primary malignant

4. tumour of the intestinaltract.BrJ,Surg,196,1;49:80-89.
4. MUSSHOF K. Klinische stadieneinteilung der nicht-Hodgkin lymphome. Strahlentherapie, 1977; 153:218-221.
5. ISAACSON P. Gastrointestinal lymphomas and lymphoid hyperplasias. En: Knowles D, ed. Neoplastic Hematopathology. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1993:953-977.
6. MATTHEWS DE, FAREWELL VT. Estadística Médica. Aplicación e interpretación, 2da. ed. Barcelona: Salvat Editores S.A., 1990: 71-91.
7. SOLIDORO A, CASANOVA L, OTERO J, et al. Linfomas del tracto gastrointestinal: Una enfermedad neoplásica del subdesarrollado. Rev Gastroent.Perú, 1993; 13:148-159.
8. PAYET C, SOLIDORO A, MISAD O, et al. Linfomas del tracto gastrointestinal. Acta, cancerológica, 1979; 18:9-16.
9. AMER M, EL-AKKAD S. Gastrointestinal lymphoma in adults: Clinical features and management of 300 cases. Gastroenterology 1994; 106: 846-858.
10. WEINGRAD DN, DECOSSE JJ, SHERLOCK P, STRAUS D, LIEBERMAN PH, FILIPPO DA. Primary gastrointestinal lymphoma: A 30-year review. Cancer 1982; 1982; 49:1248-1265.
11. SHUTZE WP, HALPERN NB. Gastric Lymphoma. Surg Gynecol Obstet 1991; 172:33-38.
12. SKUDDER PA, SCHWARTZ SI. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. Surg Gynecol Obstet 1965; 160: 5-8.
13. YOON SS, COIT DG, PORTLOCK CS, KARPETH MS, The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. Ann Surg. 2004 Jul, 240 (1): 28-37.
14. MORGNER A, BAYERDORFFER E, NEUBAUER A, Stolte M.-Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated Lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori: Gastroenterol Clin North Am, 2000 Sep, 29(3): 593-607
15. URAKAMI C, SANO T, BEGUM S, ENDO H, KAWAMATA H, OKI Y.- Endoscopic characteristic of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of Helicobacter pylori.-J Gastroenrol Hepatol: 2000 Oct, 15(10): 1113-9
16. RUSKONE-FOURMESTRAUX A, LAVERGNE A, AEGERTE PH, MEGRAUD F, PALAZZO L, DEMASCAREL A, MOLINA T, RAMBAUD JL.- Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori treatment.-Gut, 2001, Mar; 48(3): 297-303
17. HODGKIN T. On some morbid appearances of the absorbent glands. Med-Chir Trans 1832; 17: 69-97.
18. RAPPAPORT H, WINTER W, HICKS E. Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. Cancer 1956; 9: 792-821.
19. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Atlas of Tumor Pathology. Vol. Section III. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
20. NON-HODGKIN'S lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 1982; 49: 2112-35.
21. HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOLD J, et al. The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November, 1997. J Clin Oncol 1999; 17: 3835-49.
22. ROSENTHAL DAVID S., HARMON J EYER. In American Cancer Society textbook of Clinical Oncology, 2d Ed.pag 460 ( edited by) Gerald P Murphy,Walter Laurence, Jr,Raymond E.Lenhard Jr
23. GREENE FREDERICK L ... et al.-American Joint Committee on Cancer, “Cancer Staging Manual”, Sixth Ed. Part XII, pag 393. Springer