

Factores pronósticos clínico-patológicos en la sobrevida quinquenal de pacientes con linfomas gastrointestinales primarios

Clinic-pathological prognostic factors influencing 5-year survival rate in patients with primary gastrointestinal lymphoma

Katia Liz Coronel Salaverry¹, Edgar Fermín Yan Quiroz², Juan Díaz Plasencia³, Othoniel Abelardo Burgos Chávez², Edwin Vilela Guillén⁴, Soraya López Aguinaga⁵

RESUMEN

El presente estudio retrospectivo tuvo como objetivo determinar los principales factores pronósticos clínico-patológicos de sobrevida quinquenal de pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma gastrointestinal primario y analizó información de 42 pacientes con esta enfermedad atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, entre el 1º de enero de 1970 y el 31 de diciembre del 2001. La edad promedio de la serie total fue de 42,74 + 21,28 años. Hubo 24 (57,1%) varones y 18 (42,9%) mujeres (proporción M:F de 1,3:1). El estadio clínico más frecuente fue el I_E (n = 20, 47,6%), seguido del estadio III_E (n = 19; 45,2%). El tipo histológico predominante fue el tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) de alto grado, que se observó en 33 (78,6%) pacientes. Los factores pronósticos estadísticamente relacionados con la sobrevida fueron: el sistema de estadiaje de Musshoff ($p < 0,05$) y el tipo histológico ($p < 0,001$). El tipo de tratamiento empleado en estos pacientes fue: cirugía (52%), cirugía más quimioterapia y/o radioterapia (38%), con una sobrevida a 5 años de 22,7% y 34,5%, respectivamente ($p = 0,0067$). En los pacientes con linfoma gastrointestinal primario pertenecientes a esta serie, se encontró que el sistema de estadiaje de Musshoff y el tipo histológico constituyeron factores que estuvieron asociados significativamente con la sobrevida a largo plazo.

Palabras clave: Linfoma gastrointestinal primario. Factores pronósticos. Sobrevida actuarial.

1 Médico Cirujano.

2 Médico Cirujano. Docente del Curso de Morfofisiología II de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo.

3 Doctor en Medicina. Coordinador del Curso de Cirugía I de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo.

4 Médico Cirujano. Docente del Curso de Salud y Sociedad III de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo.

5 Médico Especialista en Cirugía Plástica y Reconstructiva.

ABSTRACT

The aim of this retrospective study was to determine the main clinic pathological prognostics factors in the 5 year survival of patients with primary gastrointestinal lymphoma and analyzed information of a series of 42 patients with this disease evaluated at Belen Hospital from Trujillo between January 1^o from 1970 to December 31 from 2001. The mean age was 42,74 + 21,28 years. There were 24 men and 18 female (proportion M: F from 1.3: 1). The most frequently clinic stage was I_E (n = 20; 47,6%) and III_E (n = 19; 45,2%). The predominant histologic type was the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) of grade high that was observed in 33 (78,6%) patients. The prognostic factors associated statistically with the survival were: the Musshoff's stage system (p < 0,05) and histologic type (p < 0,001). In these patients the treatment used were surgery (52%), surgery plus chemotherapy and/or radiotherapy (38%) with survival rates of 5 years of 22,7% and 34,5% respectively (p = 0,067). In patients with primary gastrointestinal lymphoma of this series we found that the Musshoff's stage system and histologic grade were factors statistical associated with the long term survival.

Key words: Primary gastrointestinal lymphoma. Prognostic factors. Actuarial survival.

INTRODUCCIÓN

Aunque los linfomas son tumores relativamente raros en el tracto gastrointestinal, constituyendo entre el 1% - 10,6% de todas las neoplasias gastrointestinales malignas, representan, sin embargo, la localización más común de todos los linfomas extraganglionares, con cifras que oscilan entre el 30% y 69% (1).

A pesar de su rareza, en los países occidentales la localización anatómica de los linfomas gastrointestinales presenta una distribución geográfica heterogénea. Así tenemos que en los países desarrollados es más frecuente el linfoma gástrico, en comparación con los países en vías de desarrollo. La localización predominante es de tipo intestinal, lo que lleva a considerar factores externos geográficos y ambientales en el origen de esta enfermedad (2,3,4). Por consiguiente, el tipo histológico predominante en países tercermundistas en relación a linfomas del tracto gastrointestinal son la del tipo MALT (Tejido linfoide asociada a mucosa) y, por lo tanto, también el de tipo intestinal ya que ésta no se presenta en tejido gástrico, siendo los grados histológicos de malignidad determinantes en el pronóstico (2 - 6).

De acuerdo a la presentación clínica, los linfomas gastrointestinales se presentan en adultos jóvenes, con ligero predominio del sexo femenino (1,4). El bajo índice de sospecha por parte del clínico de catalogar a una enfermedad como maligna en pacientes jóvenes con sintomatología digestiva ocasionaría que dichos síntomas progresen durante un largo período, hasta que la enfermedad

neoplásica sea considerada como tal dentro del plan de evaluación. Los síntomas de presentación más comunes en este tipo de pacientes, y al igual que en otros tipos de neoplasia gastrointestinal, son dolor abdominal, pérdida de peso, hiporexia y palidez, ésta última condicionada por la anemia crónica producida por sangrado o ulceración de la neoplasia acompañada de mala absorción de hierro (1,4,7).

La modalidad de tratamiento primario es la resección quirúrgica, pero en otras revisiones la modalidad de tratamiento, donde se asocia la cirugía más terapia adyuvante (quimioterapia y/o radioterapia), es la que mejores resultados ofrece (8,9). Azab et al (9) encuentran una supervivencia global a los 5 años de 60% y Reyes *et al* (5) informan una tasa de supervivencia quinquenal sin evidencia de enfermedad del 78%, demostrando una mejor sobrevida en pacientes que reciben combinación de tratamientos (quimioterapia y/o radioterapia) asociados o no a cirugía, y para lo cual planteamos el siguiente problema de investigación: ¿Cuáles son los principales factores pronósticos clínico-patológicos en la sobrevida quinquenal de pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma gastrointestinal primario?

OBJETIVOS

1. Determinar los principales factores pronósticos clínico-patológicos de sobrevida quinquenal en pacientes con diagnóstico anatomopatológico de linfoma gastrointestinal primario.

2. Determinar el tipo de tratamiento quirúrgico y/o terapia adyuvante empleado en pacientes con diagnóstico anatomopatológico de linfoma gastrointestinal primario.
3. Determinar la tasa de supervivencia quinquenal en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio retrospectivo evaluó 42 historias clínicas de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de linfoma gastrointestinal primario tratados en el Hospital de Belén de Trujillo, Perú, en el período comprendido entre el 1 de enero de 1970 y el 31 de diciembre del 2001. Se tomaron en cuenta los siguientes datos: edad, sexo, tiempo de enfermedad, localización del tumor, tamaño, tipo histológico, complicaciones postoperatorias, estadiaje clínico, tratamiento inicial y adyuvante, así como fecha de muerte o del último control de consulta externa registrado en las historias clínicas.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Se consideraron como linfomas gastrointestinales primarios los que cumplieron con los criterios propuestos por Dawson (10): 1) Ausencia de linfadenopatía superficial, 2) Ausencia de compromiso ganglionar en mediastino, 3) Lesión linfomatosa gastrointestinal que afecta o no a los ganglios linfáticos de drenaje de la víscera afectada y 4) Falta de afectación hepática o esplénica, excluyendo la producida por contigüidad. No se tomó en consideración para el presente estudio el recuento de glóbulos blancos.

Para la clasificación por estadios clínicos se usó el sistema de estadiaje de Ann Arbor adaptado al tubo digestivo y modificada por Musshoff (11) (Anexo). Los informes histopatológicos fueron revisados para confirmar el diagnóstico y el estadio tumoral. Para la clasificación histológica se usaron los criterios propuestos por Isaacson (12) para los linfomas No Hodgkin gastrointestinales.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos numéricos fueron presentados en medias \pm DE. El proceso y tabulación de los datos se realizó manualmente y los resultados se presentaron en cuadros de simple y doble entrada, determinándose, de acuerdo al interés, las frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Las tasas de supervivencia actuarial a 5 años fueron calculadas usando el método de Kaplan - Meier. Los decesos en el postoperatorio fueron considerados como producidos por enfermedad neoplásica. Los perdidos de vista y aquellos fallecidos por enfermedades intercurrentes benignas fueron considerados como censurados a partir de su últi-

mo control registrado en la historia clínica o al momento del deceso, respectivamente. La información del seguimiento fue procesada hasta el 31 de diciembre del 2001 (período de seguimiento mínimo de un año). La evaluación de los efectos de las variables discretas en la supervivencia fue realizada usando el test de log - rank. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. En el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 11 y Epiinfo versión 2000.

RESULTADOS

Población de pacientes. La edad media de la serie total de $42,74 \pm 21,28$ años, con un rango de 3 a 86 años. Los pacientes con linfomas de localización gástrica ($n=11$) tuvieron $52,09 \pm 16,63$ años con rangos entre 22 y 70 años y la edad promedio de aquellos con linfomas de localización intestinal ($n = 31$) fue de $39,42 \pm 22,45$ años con rangos entre 3 y 86 años. El sexo masculino predominó (57,1%) con respecto al femenino (42,9%) con una proporción hombre: mujer de 1,3 a 1 (Cuadro 1).

Factores pronósticos clínico-patológicos. Se estratificaron a los pacientes en dos grupos etarios: < 40 y ≥ 40 años (40,5% y 59,5%), encontrando una mayor supervivencia actuarial a 5 años en estos últimos (27,4% vs. 29,4%), aunque no hubo asociación estadísticamente significativa. La supervivencia a 5 años en pacientes del sexo masculino fue de 13,8% y en pacientes mujeres de 42,3%, igualmente sin asociación estadísticamente significativa. El tiempo de duración de los síntomas antes del diagnóstico se estratificó en < 6 meses y ≥ 6 meses, con cifras de supervivencia a 5 años de 17,7% y 32,7%, respectivamente. El valor promedio de hemoglobina en los pacientes con linfoma del tracto gastrointestinal fue de $10,3 \pm 2,2$ g/dL. Quince pacientes (35,7%) tuvieron hemoglobina menor de 10 g/dL y una supervivencia a 5 años de 22,9%, los pacientes con hemoglobina mayor e igual a 10 g/dL tuvieron una supervivencia de 27,1% de supervivencia a 5 años ($p = NS$). Se encontró que el promedio del tamaño del tumor en la serie total fue de $7,6 \pm 4,2$ cm. Con un rango de 2 a 20 cm. De los pacientes con linfoma gástrico, 6 presentaron un tamaño tumoral menor de 10 cm., en comparación con los 22 pacientes con linfoma intestinal que presentaron este mismo rango. Cinco pacientes con linfoma gástrico presentaron un tamaño tumoral mayor de 10 cm y nueve pacientes con linfoma intestinal se encontraron en este mismo grupo. La localización más frecuente del tumor fue en el intestino delgado con 23 (54,8%) pacientes, seguido por la localización gástrica con 11 (26,2%) pacientes y 8 (19%) pacientes presentaron esta patología en el intestino grueso.

El tipo histológico predominante fue el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa, de alto grado en 33 pacientes (78,6%). Los criterios de Isaacson para la clasificación histopatológica de los linfomas del tracto gastrointestinal fueron altamente predictivos de la sobrevida a 5 años ($p < 0,001$) en el análisis univariante, alcanzando una mejor supervivencia quinquenal aquellos pacientes con linfoma de tejido asociado a mucosa de bajo grado (40%) (Cuadro 1).

Estadaje clínico y procedimiento terapéutico. El estadaje clínico más frecuente fue el I_E con 20 pacientes (47,6%), seguido del estadio III_E con 19 pacientes (45,2%), estando relacionado con la sobrevida (28,5%

vs. 19,7%, respectivamente; $p < 0,005$). En 22 (52,4%) pacientes se realizó solo cirugía, mientras que 16 (38,1%) pacientes recibieron además quimioterapia y/o radioterapia. En cuatro pacientes (9,5%) se llevó a cabo solo biopsia. En cuanto al procedimiento terapéutico se encontró una sobrevida de 34,5% en aquellos pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico más terapia adyuvante a diferencia de aquellos que fueron sometidos a cirugía ($p = 0,067$) (Cuadro 2).

Tasa de sobrevida global. Los pacientes con linfoma gastrointestinal primario de esta serie presentaron una tasa de sobrevida global, calculada mediante el método actuarial de 25,6% a los cinco años (Figura 1).

Cuadro 1
FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICO PATOLÓGICOS

FACTOR	Nº PACIENTES (%)	SOBREVIDA ACTUARIAL A 5 AÑOS (%)	VALOR p*
Edad, años			N.S.
< 40	17 (40,5)	23,5	
≥ 40	25 (59,5)	27,4	
Sexo			N.S.
Masculino	24 (57,1)	13,8	
Femenino	18 (42,9)	42,7	
Tiempo de enfermedad, meses			N.S.
< 6	22 (52,4)	17,7	
≥ 6	20 (47,6)	32,7	
Hemoglobina, mg/dL			N.S.
< 10	15 (35,7)	22,9	
≥ 10	27 (64,3)	27,1	
Complicaciones postoperatorias			N.S.
Presente	32 (76,2)	21,5	
Ausente	10 (23,8)	37,5	
Tamaño tumoral, cm			N.S.
< 10	28 (66,7)	29,6	
≥ 10	14 (33,3)	17,9	
Localización			N.S.
Estómago	11 (26,2)	17,1	
Intestino delgado	23 (54,8)	34,8	
Intestino grueso	8 (19,0)	12,5	
Tipo histológico			< 0,001
Linfomas de tejido asociado a mucosa			
De bajo grado	5 (11,9)	40,0	
De alto grado	33 (78,6)	26,7	
Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado de alto grado	1 (2,4)	0,0	
Linfoma de Burkitt	3 (7,1)	0,0	

(*) Test de log - rank

Cuadro 2

ESTADIAJE CLÍNICO Y PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON LINFOMAS GASTROINTESTINALES PRIMARIOS

FACTOR	Nº PACIENTES (%)	SOBREVIDA ACTUARIAL A 5 AÑOS (%)	VALOR p*
Estadíaaje clínico			< 0,05
I _E	20 (47,6)	28,5	
III _{1E}	19 (45,2)	19,7	
II _{2E}	1 (2,4)	0,0	
IV _E	2 (4,8)	5,0	
Procedimiento terapéutico			0,067
Cirugía	22 (52,4)	22,7	
Cirugía más quimioterapia y/o radioterapia	16 (38,1)	34,5	
Biopsia	4 (9,5)	0,0	

(*) Test de log - rank

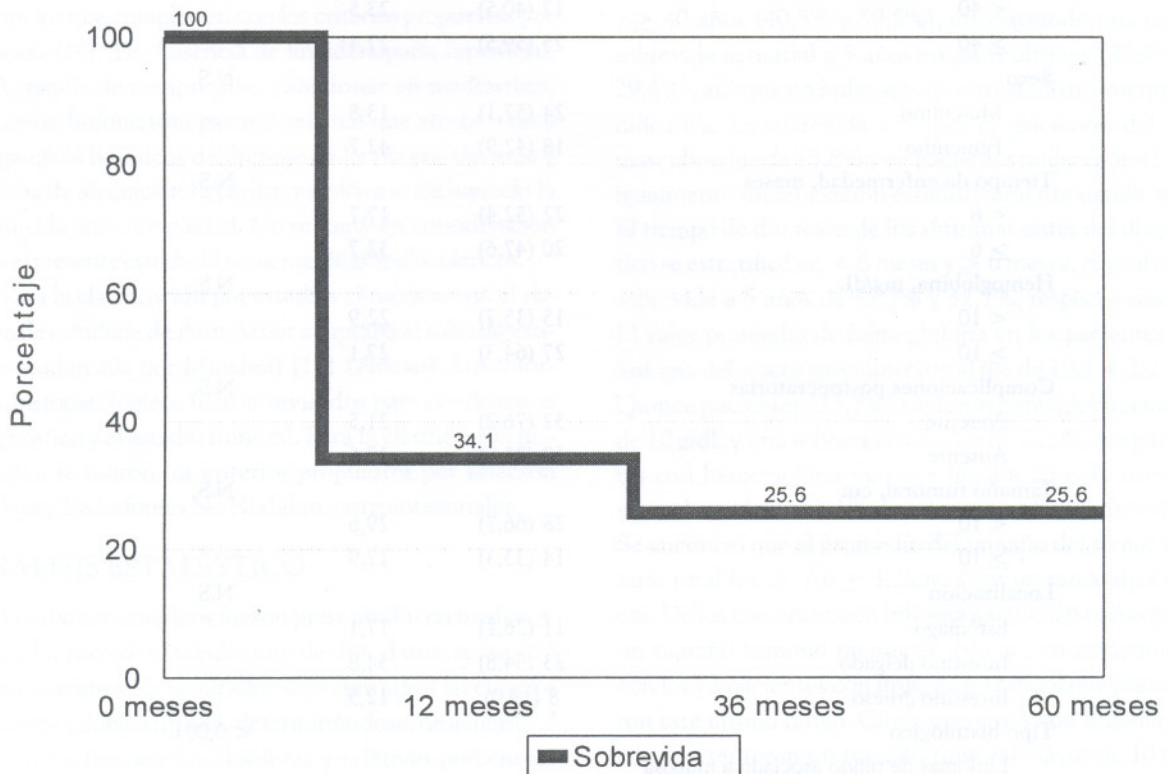


Figura 1. Curva de sobrevida actuarial de pacientes con linfomas gastrointestinales primarios

DISCUSIÓN

La edad promedio de la serie total fue de 42,7 años, acorde con estudios nacionales realizados previamente (4), encontrándose variación con respecto a estudios extranjeros, los cuales (13,14,15), encuentran una edad promedio entre 54 a 58 años, lo cual probablemente se deba a la frecuencia de localización del linfoma preferentemente gástrico en estos últimos, a diferencia de nuestro país, donde predomina el linfoma de tipo intestinal que, de acuerdo a la bibliografía consultada (9), se presenta en pacientes más jóvenes. Sánchez Bueno *et al* (16) encuentran que los pacientes con linfoma intestinal primario son relativamente más jóvenes que los pacientes con linfoma gástrico (43 vs. 56 años, para linfoma intestinal y gástrico respectivamente). Azab *et al* (9) encuentran un predominio del sexo masculino en comparación con el femenino en lesiones del intestino delgado y de la región ileocecal (H:M; 4:1) que en las lesiones gástricas (H:M; 1.5:1). Theodossiou y Schwarzenberger (17) señalan que la edad mayor de 60 años, aunado a otras variables (niveles de lactato deshidrogenada, estadio clínico II y III), constituyen un indicador pronóstico en la sobrevida de pacientes con linfoma de células difusas.

En el presente estudio, se encontró un predominio del sexo masculino (57,1%), con una proporción hombre - mujer de 1,3 a 1, similar a lo que revelan algunos estudios (5,16), mientras que existen trabajos realizados en Estados Unidos (13) y en Grecia (18), donde no se aprecia diferencias según género. En lo que se refiere al análisis de sobrevida, el presente estudio no encontró diferencias en las tasas de sobrevida entre uno y otro sexo.

En el linfoma gastrointestinal la media de duración de los síntomas que hemos recopilado fue de 7,7 meses, lo que difiere con Hansen *et al* (19), quienes encuentran un tiempo de enfermedad promedio de 3 meses (rango de 0 - 36 meses), no encontrando diferencia entre la localización y duración de los síntomas. En el linfoma gástrico e intestinal encontramos que el promedio de duración de los síntomas antes del diagnóstico fue de 8,4 y 39,4 meses respectivamente. Payet *et al* (20) refieren que el tiempo de enfermedad transcurrido antes del diagnóstico es de 7,5 meses para los linfomas intestinales, cifra comparativamente inferior a la hallada en nuestro estudio. Cuando categorizamos a los pacientes con un tiempo de enfermedad menor y mayor igual a 6 meses no apreciamos diferencias con relación a las tasas de sobrevida actuarial en uno y otro grupo.

Los pacientes que presentaron niveles séricos de hemoglobina mayor igual a 10 g/dl presentaron tasas de sobrevida de 27,1% en comparación con aquellos

pacientes cuyas cifras de hemoglobina son inferiores a la descrita (22,9%; $p = \text{NS}$). La proporción de pacientes que presentaron anemia (35,7%) respondería a múltiples factores, como la pérdida crónica de sangre por las lesiones ulceradas con destrucción de la mucosa especialmente gástrica y con la consiguiente mala absorción de hierro o folato y un deficiente aporte de nutrientes (21).

Series occidentales (22 - 25) refieren que los tumores menores de 5 centímetros tienen una supervivencia de 100%, mientras que si son mayores de 10 centímetros, ésta sola alcanza el 20%. Este último resultado es similar a lo encontrado en nuestro estudio en el que los pacientes con linfoma gastrointestinal primario con lesiones mayores de 10 centímetros alcanzaron una sobrevida de 17,9% en comparación con aquellas lesiones con diámetro tumoral mayor o igual a esta cifra, en la que la sobrevida llegó a 29,6% sin alcanzar significancia estadística.

Algunos estudios (22, 26) refieren que un tercio de los linfomas gastrointestinales se sitúa distal al píloro, en la mayoría de casos dentro del intestino delgado, así como en el colon. En el presente estudio, la localización más frecuente del tracto gastrointestinal fue el linfoma intestinal seguido del linfoma gástrico. Por el contrario, en los países desarrollados, la localización más frecuente es el linfoma gástrico, seguido del linfoma intestinal, situación que podría explicarse en parte, ya que en los países en vías de desarrollo, como el nuestro, existe una alta incidencia de infecciones parasitarias de tipo entérico durante la infancia, las cuales, al parecer, predispondrían a la adquisición posterior de esta neoplasia (20).

El tipo histológico tiene una participación controvertida como factor pronóstico y para la mayor parte de los autores los grados histológicos de malignidad son determinantes para el pronóstico. En cuanto al tipo MALT, algunos autores (27, 28) señalan la predominancia de células de alto grado respecto a los de bajo grado (65% - 61% vs. 35% - 30%), hallazgos compatibles a nuestros resultados, en los que se encontró una frecuencia de 78,6% para células de alto grado y de 11,9% para linfomas de bajo grado. Existe cierta evidencia (16, 29, 30) que sugieren que los pacientes con linfomas de bajo grado tienen un mejor pronóstico. En el presente trabajo, hallamos que los linfomas MALT de bajo grado alcanzaron una mejor sobrevida en comparación con los de alto grado, diferencia que fue estadísticamente significativa (40% vs. 26,7%; $p < 0,001$).

Varios estudios (9, 31, 32) señalan que el estadio clínico es el factor pronóstico más importante en la predicción de la sobrevida en estos pacientes. El estadiaje Musshoff y Schmidt - Vollmer, modificación del estadiaje Ann Arbor, subdividió el estadio II en estadios II₁ y II₂, lo

cual condujo a un alto grado de significancia pronóstica, observándose tasas de sobrevida a 5 años de 50% en pacientes con enfermedad local diseminada a ganglios regionales contiguos (estadio III_E) y de 0% en pacientes con tumor diseminado a ganglios regionales no contiguos (II_E) (34). En un estudio (30) realizado en 104 pacientes con linfoma gastrointestinal, ningún paciente con enfermedad avanzada (estadio III o estadio IV) sobrevivió más de un año, alcanzando una medida de sobrevida de 6 meses. Dichos resultados confirman nuestros hallazgos, según los cuales el estadio clínico de Musshoff fue el factor pronóstico más importante, estadísticamente significativo, alcanzando tasas de sobrevida para los estadios I_E y III_E de 28,5% y 19,7%, respectivamente.

Solidoro *et al* (4) señalan que algunos estudios refieren que la quimioterapia o radioterapia, ya sea sola o con cirugía, podría mejorar la sobrevida de pacientes con linfoma gástrico primario, pero el número de pacientes observados en tales estudios no fue el adecuado, por lo que no se puede inferir conclusiones válidas. Con respecto a aquellos pacientes tratados quirúrgicamente, Tondini *et al* (14) muestran que la radioterapia o quimioterapia, o ambas, mejoran significativamente la sobrevida. Salles *et al* (33) señalan que la resección quirúrgica antes de la administración de quimioterapia, no influye en la tasa de sobrevida global. Sin embargo, Ruskone - Fournestraux *et al* (34), en un estudio de 91 pacientes con linfoma gastrointestinal, de los cuales dos tercios fueron linfomas gástricos, refieren que la combinación de cirugía radical y quimioterapia está asociada con una mejora significativa de la sobrevida, en comparación con aquellos pacientes tratados con quimioterapia sola. En nuestro estudio hubo tendencia a la significancia estadística en la sobrevida a 5 años, siendo mayor ésta en aquellos pacientes que, además de la cirugía, recibieron terapia adyuvante (quimioterapia o radioterapia), en comparación con aquellos casos a los que solo se les realizó resección quirúrgica (34,5% vs. 22,7%, respectivamente).

Las tasas de sobrevida son difíciles de comparar, ya que los estudios publicados difieren en el estadiaje, grado histológico y terapia utilizada. Debido a la baja incidencia de la enfermedad, son necesarios estudios prospectivos los cuales, sin embargo, requieren de hasta décadas para así obtener un número adecuado de pacientes y así poder inferir los resultados (9,30). En la serie total del presente estudio encontramos que la tasa de sobrevida actuarial a los 5 años fue de 25%, cifra inferior a la hallada por Alici *et al* (30) y por Shia *et al* (13), quienes refieren tasas de sobrevida quinquenal de 52% y 62% respectivamente.

El conocimiento de factores pronósticos que caracterizan a una enfermedad es un prerequisite importante para el planeamiento del tratamiento a seguir. Concluimos que el estadiaje de Musshoff y el tipo histológico son parámetros que deben ser tomados en cuenta en pacientes con linfoma gastrointestinal primario, para su posterior estratificación y tratamiento coadyuvante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amer MH, El - Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: Clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology* 1994; 106: 846 - 858.
2. Talamonti MS, Dawes LG, Joehi RI, Nahrwold DL. Gastrointestinal lymphoma. *Arch Surg* 1990; 125: 972 - 977.
3. Walker MS. Sarcomas de intestino delgado. En: Nelson RI, Nyhus LLM, eds. *Cirugía del intestino delgado*. Barcelona: Salvat Editores; 1990. p. 241 - 253.
4. Solidoro A, Casanova T, Otero J, et al. Linfomas del tracto gastrointestinal. Una enfermedad neoplásica del subdesarrollado. *Rev Gastroent Peru* 1993; 13: 148.
5. Reyes J, Baeza R, Llorens P, et al. Tratamiento de los linfomas gastrointestinales. *Gastr Latinoam* 1990; 1: 59 - 60.
6. Monzón JA, Pérez JM; Muñoz A. Linfomas gastrointestinales primarios. Consideraciones diagnósticas y terapéuticas. *Cirugía Española* 1992; 52: 75 - 81.
7. Shutze WP, Halpern NB. Gastric lymphoma. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 33 - 38.
8. Fleming ID, Turk PS, Murphy SB, Crist WM, Santana VM, Rao BN. Surgical implications of primary gastrointestinal lymphoma of childhood. *Arch Surg* 1990; 48: 3672 - 3676.
9. Azab M, Henry Amar M, Rougier P, et al. Prognostic factors in primary gastrointestinal non - Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1989; 64: 1208 - 1217.
10. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant tumour of the intestinal tract. *Br J Surg* 1961; 49: 80 - 89.
11. Musshoff K. Klinische Stadieneinteilung der nicht - Hodgkin lymphoma. *Strahlentherapie* 1977; 153: 218 - 221.
12. Isaacson P. Gastrointestinal lymphomas and lymphoid hyperplasias. En: Knowles D, ed. *Neoplastic Hematopathology*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1993. p. 953 - 977.
13. Shia J, Teruya - Fedelstein J, Pan D, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (2): 216 - 224.
14. Tondini C, Giardini R, Bozzetti F, et al. Combined modality treatment for primary gastrointestinal Non - Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1993; 4 (10): 802 - 803.
15. Del Real O, Kimura Y. Linfoma Gástrico Primario. *Rev Invest Medica México* 1992; 34: 157 - 162.
16. Sanchez - Bueno F, García Mancilla J, Alonso J, et al. Gastrointestinal lymphomas treatment. *European Journal of Surgery* 1998; 164 (5): 385 - 393.
17. Theodossiou C, Schwarzenberger P. Non-Hodgkin's lymphomas. *Clin Obst Gynecol* 2002; 45: 820 - 829.
18. Papachristodoulou A, Misiakos E. Surgical treatment of gastrointestinal B - cell mucosa - associated lymphoid tissue lymphomas. *Southern Medical Journal* 1997; 90 (7): 54 - 58.

19. Hansen P, Vogt K, Skov R. Primary gastrointestinal non - Hodgkin's lymphoma in adults. *Journal of Internal Medicine* 1998; 244 (1): 71 - 78.
20. Payet E, Solidoro A. Linfomas del tracto gastrointestinal. *Acta Cancerológica* 1979; 18: 9 - 16.
21. De Vita V, Ultman J. Enfermedad de Hodgkin y linfomas linfocíticos. En: Braunwald E, Isselbacher K, eds. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. México: Interamericana - Mc Graw Hill 1989.p. 1996 - 1998.
22. Turowski G. Primary malignant lymphoma of the intestine. *The American Journal of Surgery* 1995; 169 (4): 433 - 441.
23. Muller A, Toghil P. Primary gastric lymphoma in clinical practice. *Gut* 1995; 36 (5): 679 - 683.
24. Koch A, del Valle P, Berdel C. Primary gastrointestinal Non - Hodgkin's Lymphoma: I. Anatomic and Histologic Distribution, Clinical Features and Survival. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19 (18): 3861 - 3873.
25. Brincker H, d'Amore F. A retrospective analysis of treatment outcome in 106 cases of localized gastric non - Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma* 1995; 18: 281 - 288.
26. Tedeschi L, Romanelli A, Dallavalle G, et al. Stages I and II Non - Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1996; 2: 99 - 104.
27. Arcan A, Dincol M, Dilek M. Clinicopathologic features and prognostic factors of primary extranodal Non - Hodgkin's Lymphomas in Turkey. *American Journal of Clinical Oncology* 1999; 22 (6): 65 - 72.
28. Rudders RA, Ross ME, De Lellis RA. Primary extranodal lymphoma. Response to treatment and factors influencing prognosis. *Cancer* 1978; 42: 406 - 16.
29. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994; 5: 397 - 400.
30. Alici S, Bavbek SE, Kaytan E. Prognostic factors in localized aggressive Non - Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2003; 26 (1): 1 - 5.
31. Armitage JO. Treatment of Non - Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 1993; 328: 1023 - 1029.
32. Maor MH, Velasquez WS, Fuller LM, Silvermintz KB. Stomach conservation in stage IE and IIE gastric non - Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 266 - 71.
33. Salles G, Herbrecht R, Tilly H, et al. Aggressive primary gastrointestinal lymphomas. *Ann J Med* 1996; 90: 77 - 84.
34. Ruskone - Foumestruaux A, Aegerter P, Delmer A, et al. Primary digestive tract lymphoma: a prospective multicentric study of 91 patients. *Gastroenterology* 1993; 105: 1162 - 71.
35. Zinzani PL, Maganoli P, Ascani S, et al. Non gastrointestinal mucosa - associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: clinical and therapeutic features of 24 localized patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 883 - 6.

ANEXO

ESTADIAJE. SISTEMA DE MUSSHOF

- | | |
|-------------------|---|
| I _E | Tumor localizado en el tracto gastrointestinal. |
| III _{1E} | Tumor diseminado a ganglios regionales contiguos. |
| III _{2E} | Tumor diseminado a ganglios regionales no contiguos (paraaórticos, iliacos, etc). |
| III _E | Tumor diseminado a ganglios de ambos lados del diafragma. |
| IV _E | Diseminación extralinfática (hígado, médula ósea, pulmón, hueso, etc). |