



## VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet

Del 1 al 31 de octubre de 2005

### Linfomas gastrointestinales: Revisión en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (1992-2005). Conceptos morfológicos, inmunohistoquímicos y de patología molecular aplicados a su diagnóstico

Dra. Marta Mayorga Fernández\*, Dr. Francisco Mazorra Macho\*, Dra. Carmen González Vela\*, Dr. Fernando Val-Bernal\*

\* Dto. Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander ESPAÑA

#### Introducción

El sistema linfoide es muy ubicuo en el cuerpo humano. Posee doble circulación sanguínea y linfática y además tiene un sistema anatómico individualizado en los mamíferos que consiste en timo, médula ósea, ganglios linfáticos, bazo y otros órganos no linfoides con tejido linfoide asociado: tracto gastrointestinal, piel, etc. (**Esquema 1**). En éste sistema es donde se desarrollan los linfomas que, por su complejidad, resultan a veces muy difíciles de clasificar. Aunque algunos linfomas surgen de células linfoides (prolinfocitos) no antigénicamente determinadas, con la excepción de leucemias y linfomas en la infancia que son de dicha estirpe, la mayoría se desarrollan a partir de linfocitos a los que otras células (otros linfocitos, macrófagos, células reticulares dendríticas, etc.), han presentado antígenos, ya sean exógenos o endógenos, como ocurre en condiciones normales.

Los linfomas extranodales se presentan aproximadamente en un 25-40% de pacientes con linfomas no-Hodgkin (**Krol** y cols 2002). La definición de linfoma extranodal ha sido muy controvertida, y especialmente en aquellos linfomas que muestran afectación de ganglios linfáticos además del tracto gastrointestinal (**Krol** y cols 2002).

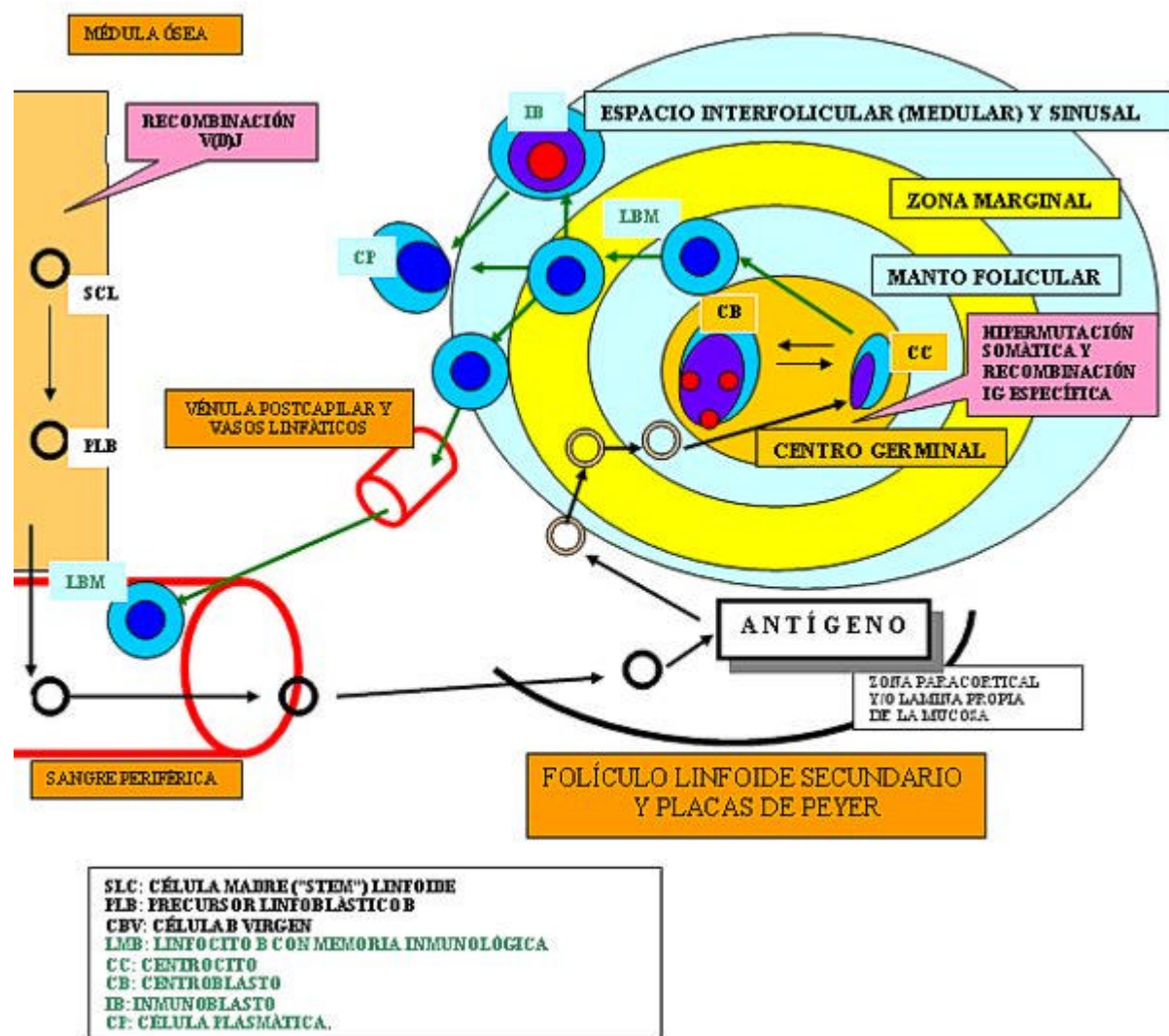
Los linfomas primarios gastrointestinales son tumores muy heterogéneos, con variable frecuencia según su localización y con diversos tipos histológicos (**Koch** y cols 2001, **Damaj** y cols 2003).

Los linfomas no-Hodgkin gastrointestinales son los linfomas extranodales más frecuentes. También existe como es natural, la extensión de los linfomas generalizados al tracto gastrointestinal. Dawson (**Damaj** y cols 2003) en 1961 describió los linfomas primitivos gastrointestinales como "aquellos que tenían un recuento de glóbulos blancos normal, que no presentaban ganglios periféricos ni afectación mediastínica ni compromiso grosero demostrable en la cirugía más allá del órgano comprometido, con ganglios regionales, hígado y bazo normales" (**Dawson** y cols 1961). Con esta definición solo se aceptaban como linfomas primarios gastrointestinales los que tenían enfermedad localizada.

Esta definición ha sufrido modificaciones siendo el criterio mucho más amplio ya que, asumiendo la lesión extranodal como primitiva, ésta posteriormente puede tener un compromiso nodal y extenderse a otros órganos como la médula ósea. Desde 1978, Lewin define como tales linfomas a los que presenten síntomas gastrointestinales y lesión predominante a cualquier nivel gastrointestinal (**Lewin** y cols 1978). Mas tarde, en 1991, D'Amore los define como aquellos en los que, sin o con compromiso nodal, la lesión extranodal es mayor del 75% (**D'Amore** y cols 1991).

Sin menospreciar la histología, que sigue siendo fundamental, con la paulatina incorporación de las técnicas como la inmunohistoquímica y la patología molecular, las múltiples clasificaciones del sistema linfoide han evolucionado, convergiendo hacia un lenguaje común que evite las múltiples terminologías utilizadas hasta ahora, siendo la clasificación de la OMS la idónea en la actualidad.

Debido a la gran importancia de este tipo de tumores y a la gran cantidad de técnicas de que disponemos actualmente, pensamos en la presente revisión. A partir de estos casos hemos querido realizar unos esquemas válidos para ayudar a la comprensión y al diagnóstico de estos linfomas.



Esquema 1 - Esquema 1. Origen, circulación y localización de los linfocitos B

## Material y métodos

Revisamos en nuestro archivo informático los casos de linfoma gastrointestinal encontrados durante los años 1992, desde julio, hasta mediados del 2005 en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (Cantabria) España. Se realizó una base de datos, estadística revisión del tema.

## Resultados

Durante los últimos 14 años (1992-2005) hemos detectado en nuestros archivos 126 casos de linfomas extranodales gastrointestinales (LGI).

La localización de los linfomas dentro del aparato digestivo fue la siguiente:

- Esófago 3 casos (2,4 %)
- Estomago 102 casos (81%)
- Intestino delgado 10 casos (7,9 %)

- Colon 9 casos (7,1 %)
- Recto 2 casos (1,6%)

Todos los linfomas gastrointestinales fueron más frecuentes en mujeres con un porcentaje de 60,3 % (76 casos) y respecto a los varones, con un 39,7 % (50 casos). Esto es así porque los linfomas MALT, los más frecuentes de nuestra casuística (72 casos), son más frecuentes en mujeres, coincidiendo con el resto de la literatura.

La edad media de todos los casos fue de 66,57 años, con un rango entre 25 y 96 años. La media de edad fue ligeramente superior en mujeres, 69,30 % frente a 62,49 % en los varones.

En general y siguiendo la clasificación de la OMS, la frecuencia del tipo de linfoma en todos los órganos gastrointestinales fue:

- Linfoma de zona marginal MALT: 57,1 % (72 casos)
- Linfoma difuso de célula grande: 36,5 % (46 casos)
- Linfoma de células grandes, anaplásico: 2,4 % (3 casos)
- Linfoma linfoplasmático: 1,6 % (2 casos)
- Linfoma histiocítico verdadero: 0,8 % (1 caso)
- Linfoma folicular: 0,8% (1 caso)
- Linfoma de células pequeñas de fenotipo T, prolinfocítico: 0,8 % (1 caso)

El fenotipo fue en su mayoría de tipo B, 121 casos (96 %), siguiéndole en frecuencia 4 casos de fenotipo T (3,2%), 1 caso de fenotipo histiocítico verdadero (0,8%).

Las características de los linfomas en cada órgano están recogidas en la **tabla 1**.

En el ESOFAGO detectamos 3 casos, todos ellos clasificados como linfomas MALT y fueron de fenotipo B. La edad estaba comprendida entre los 30 y 75 años. Dos de los tres casos afectaron a mujeres (66,7%).

En el ESTOMAGO detectamos 102 casos, en su mayoría MALT (62,7%) y fueron de fenotipo B en un 98%. La edad estaba comprendida entre los 25 y 96 años. En el 61,8% los pacientes fueron mujeres. Endoscópicamente la mayoría mostraban ulceración y en algunos se observaba una masa en la cavidad gástrica. De los casos operados (piezas quirúrgicas) se encontraron ganglios linfáticos afectados en un 5,9 %. Las capas de la pared gástrica estaban infiltradas en su totalidad, en un 11,9 %.

En un 38,2 % fueron clasificados de alto grado por sus características morfológicas e inmunohistoquímicas. De todos los linfomas, uno de ellos estaba asociado a SIDA y otro de ellos estaba asociado a un linfoma en colon.

En el INTESTINO DELGADO detectamos 10 casos, siendo los más frecuentes los linfomas de células grandes (70%). La edad estaba comprendida entre 39 y 83 años. Fueron más frecuentes en mujeres (70%). Endoscópicamente se detectaron como masa un 30%. Un 20 % estaba ulcerado. La afectación ganglionar en las piezas quirúrgicas de los que se operaron fue del 50%. En el 80 % de estos últimos los linfomas infiltraban todas las capas de la pared.

En un 70 % fueron clasificados de alto grado por sus características morfológicas e inmunohistoquímicas.

Uno de ellos estaba asociado a enteropatía y otro era un linfoma anaplásico de células grandes.

En el COLON detectamos 9 casos, de los que la mayoría (77,7%), fueron linfomas de células grandes. La edad estaba comprendida entre 35 y 81 años. Fueron más frecuentes en varones (66,7%). De los que se conocen los datos, se detectó una masa tumoral en el 22,2 % y ulceración en el 11,1 %. Existía afectación de los ganglios en las piezas quirúrgicas en un 33,3 %. Un 44,4% de los linfomas infiltraban todas las capas de la pared al diagnóstico.

En un 77,8 % fueron clasificados de alto grado por sus características morfológicas e inmunohistoquímicas.

En el RECTO los dos casos que se detectaron fueron de tipo linfoplasmático, de fenotipo B, uno en un varón y otro en una mujer con una media de edad de 83,5 años.

Tabla 1

	TIPO LINFOMA	FENOTIPO	H. PILORI	CELS. GRANDES
<b>ESOFAGO</b>	- MALT(100%)	- B(100%)	SI (66,7%)	33,3 %
<b>ESTOMAGO</b>	- FOLICULAR(1%) - CELULA GRANDE(35,3%) - CELULA PEQUEÑA(1%) (*) - MALT(62,7%)	- B(98%) - T(2%)	SI (87,3 %)	40,2%
<b>INTESTINO DELGADO</b>	- CELULA GRANDE(70%) (**) - MALT(30%)	- B(80%) - T(20%)	-	70%
<b>COLON</b>	- CELULA GRANDE(77,8%) - MALT(22,2%)	- B(88,9%) - CD68(11,1%)	-	77,8%
<b>RECTO</b>	- LINFOPLASMATICO(100%)	- B(100%)	-	0%

(\*) Uno de ellos Linfoma T prolinfocítico.

(\*\*) Uno de ellos Linfoma anaplásico de células grandes CD30 positivo y otro asociado a enteropatía.

tabla 1 - Resultados de nuestra casuística.

## Discusión

El tejido gastrointestinal es asiento de abundante tejido linfóide y sobre todo linfocitos asociados a mucosas o MALT (Burkard y cols 2000). Los compartimentos linfoides MALT del tubo digestivo son las placas de Peyer (Foto 1 y Foto 2), similares a los centros germinales de los ganglios linfáticos, y por tanto predominantemente B, los linfocitos intraepiteliales de fenotipo T (CD3, CD8 y CD25 positivos y de poblaciones  $\alpha\beta$  y  $\gamma\delta$ ), los linfocitos de la lámina propia sobre todo T maduros (CD3, CD8 y CD25 positivos) y algunos de fenotipo B diferenciados, además de macrófagos y células reticulares dendríticas y los ganglios mesentéricos (Burkard y cols 2000).

En órganos donde no existen placas de Peyer, como en el estómago, y que sin embargo, es el lugar más frecuente de asiento de linfomas de fenotipo B, de tipo MALT, surgen fenómenos de formación de estructuras como las placas de Peyer, a partir de infecciones crónicas de repetición, enfermedades autoinmunes o patología infecciosa, esta última en relación sobre todo con el *Helicobacter Pylori*. (Esquema 1) (Farinha y cols 2005)

Aunque la mayoría de los linfomas surgen en los ganglios linfáticos y luego se diseminan, hay una gran proporción de linfomas que nacen en compartimentos linfoides extranodales (Burkard y cols 2000). El tracto gastrointestinal es la localización más frecuente siendo la frecuencia del 4 al 20% de los linfomas no-Hodgkin (Ferry y cols 2004) en algunos estudios mientras que en otras series su frecuencia está descrita entre el 11 y el 34% (Damaj y cols 2003). El tipo de linfomas es el mismo que podemos encontrar en los ganglios linfáticos. Actualmente se sigue la clasificación de la OMS (tabla 2) aunque a partir de ella se han realizado clasificaciones de los linfomas de tipo gastrointestinal primario atendiendo a su fenotipo y frecuencia, apareciendo el concepto de casos raros misceláneos para los muy poco frecuentes (Tabla 3) (Ferry 2004).

El orden de frecuencia de localización de los linfomas gastrointestinales en los países occidentales, es el siguiente: estómago, intestino delgado, colon y recto (Koch y cols 2001). Estos datos coinciden con nuestros hallazgos. El recto es la localización más rara, siendo en nuestra serie de un 1,6%, que coincide con alguna serie (Kohn y cols 2003).

La media de edad de nuestra serie fué de un 66,57 años, que coincide con otras series donde se aproxima a los 60 años, afectando por igual a hombres y mujeres, mientras que en la nuestra afectan más a mujeres con un 60,3% (Yoon y cols 2004).

En el Mediterráneo y medio oriente el intestino delgado es el más frecuente. Enfermedades inmunosupresoras como el SIDA, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca e infección por *H. Pylori* son factores que aumentan la frecuencia (Jaffe y cols 2001, Yoon y cols 2004). En nuestra serie hay un caso en el estómago asociado a SIDA y otro a enteropatía en el intestino delgado.

Los linfomas de fenotipo B son los más frecuentes (Damaj y cols 2003). Los localizados en el estómago suponen aproximadamente la mitad de los mismos, y en esta localización los MALT son los más frecuentes (Damaj y cols 2003).

Para clasificar los linfomas detectados en nuestra revisión seguimos la clasificación de la OMS y la de Ferry (Tabla 2 y Tabla 3) (Jaffe y cols 2001, Ferry 2004). La localización según la frecuencia en nuestros casos (Tabla 1) coincide con la frecuencia descrita en el capítulo de Ferry. Además detectamos dos linfomas linfoplasmacíticos en localización rectal.

El grado de los linfomas es muy importante para el pronóstico y tratamiento (Yoon y cols 2004). El grupo Europeo de estudio del linfoma gastrointestinal, considerando las características histopatológicas de los linfomas extranodales, propuso una forma de estadiar este tipo de tumores (Paris staging system) basándose en la profundidad de la invasión tumoral, la extensión a ganglios linfáticos y a la diseminación específica de estos tumores, teniendo en cuenta también la afectación de la médula ósea (Ruskoné-Fourmestraux y cols 2003).

Los linfomas MALT, que crecen en zonas de mucosas/epitelios, representan un 8% de todos los linfomas no-Hodgkin y en el estómago son los más frecuentes (Aviles y cols 2005). En nuestra serie también fueron los más frecuentes. Se ha implicado en su patogénesis la infección por *Helicobacter Pylori*, aunque en un 5-10 % no hay evidencia de ella (Farinha y cols 2005), frecuencia similar a la de nuestra revisión, que es del 12,7% de casos en los linfomas MALT gástricos. El diagnóstico del linfoma MALT está basado en la histología y en segundo lugar en la evidencia de monoclonalidad (Franco y cols 2005). Después de su erradicación el linfoma de bajo grado regresa en el 60-80% de los casos (Franco y cols 2005). La presencia de nidos sólidos de células grandes no implica el término "Linfoma MALT de alto grado", que debe ser desechado, sino el diagnóstico de linfoma de células grandes con componente MALT acompañante ya que implica peor pronóstico (Jaffe y cols 2001).

Después del estudio de esta clase de tumores, con morfología o no de linfoma con los métodos histológicos convencionales, vimos la dificultad de clasificar los distintos tipos con la gran variedad de marcadores inmunohistoquímicos existentes. Consecuentemente decidimos realizar una serie de algoritmos y esquemas encaminados a facilitar el diagnóstico con los medios básicos de un laboratorio de patología general (Esquema 2, Esquema 3, Esquema 4 y Esquema 5).

Con respecto a los **LINFOMAS DE FENOTIPO B**: De todos los linfomas que se reflejan en las clasificaciones anteriormente citadas, en nuestra serie hemos detectado los siguientes tipos de linfomas primarios gastrointestinales:

### LINFOMA LINFOPLASMATICO

Los dos únicos casos de nuestra serie estaban localizados en el recto.

Es un linfoma de fenotipo B, de células pequeñas, a veces asociado a macroglobulinemia de Waldenström. Morfológicamente son linfocitos plasmocitoides pequeños y células plasmáticas dispersas que suelen segregar una proteína monoclonal que puede detectarse en el suero. (Foto 3 y Figura 4)

Se excluyen de éste algunas variantes con células plasmáticas o plasmocitoides de otros linfomas (Jaffe y cols 2001).

Sus características clínicas, morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares pueden verse en tabla 4, tabla 5, tabla 6 y tabla 7.

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) (**Jaffe** y cols 2001).

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 DE ZONA MARGINAL, EXTRANODAL, DE TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSAS (MALT)

En nuestros casos, los linfomas MALT fueron los más frecuentes en el esófago y en el estómago, mientras que en el intestino delgado tuvieron una frecuencia de 30% y en el colon del 22%.

Los linfomas MALT comprenden entre el 7 y 8% de todos los linfomas de fenotipo B. El tracto gastrointestinal es el más frecuentemente afectado y de éste el estómago (más del 50% de todos los linfomas extranodales MALT son gástricos). La media de edad de aparición está por encima de los 60 años y son ligeramente más frecuentes en mujeres.

Los linfomas MALT (**Foto 5**) surgen de linfocitos que recapitulan a los de la zona marginal de las placas de Peyer, son de fenotipo B y están muy relacionados epidemiológica mente con el *H. Pylori* (**Jaffe** y cols 2001, **Ferry** 2004).

Son linfomas de bajo grado de malignidad, pero pueden progresar a linfomas de células grandes (de tipo centroblástico o inmunoblástico). En este caso no deben ser diagnosticados de "linfomas MALT de alto grado" sino de "linfoma de células grandes" (**Foto 6** y **Foto 7**). Incluso si se ve transformación parcial a acúmulos de células grandes se debe diagnosticar de linfoma de células grandes haciendo referencia a las áreas MALT residuales (**Jaffe** y cols 2001).

Son tumores linfoides morfológicamente muy heterogéneos que derivan de la zona marginal perifolicular situada externamente a la zona del manto (**Esquema 1**). Este compartimento, está representado por células pequeñas, de morfología "monocitoide", similares a los centrocitos ("centrocyte-like") pero con más citoplasma pálido con la hematoxilina-eosina (**Foto 8**).

Como en condiciones no tumorales es una zona dinámicamente de trasiego celular desde las áreas extrafolículos al centro germinal y viceversa, existen además de las anteriores, células similares a centroblastos, algunos inmunoblastos y células plasmocitoides en número variable. En la contrapartida neoplásica pueden formar parte de estos linfomas, aunque generalmente en menor número y explica la heterogeneidad ya reseñada. La localización perifolicular implica una localización interfolicular en los agregados linfoides y tanto en lesiones reactivas como en las neoplásicas, cuando aquellos están asociados a mucosas, suelen infiltrar los epitelios vecinos dando lugar a "lesiones linfoepiteliales" (**Foto 9**) que son típicas de estos procesos (**Jaffe** y cols 2001).

Isaacson establece dos criterios histológicos que deben cumplir: remplazamiento de las glándulas por la infiltración de células uniformes y clara evidencia de destrucción glandular (**Foto 10**) (**Yoon** y cols 2004).

Muchas veces existe un componente celular plasmocitoide numeroso pero la secreción de paraproteína a sangre periférica es rara, con la excepción de la "enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado", variante de linfoma MALT, donde se detecta una cadena alfa aberrante en sangre periférica.

La zona marginal, aunque anatómicamente idéntica tanto en ganglios linfáticos como en otros tejidos linfoides extranodales, está situada en "primera línea" de la respuesta inmune y actúa "de urgencia" contra muchos antígenos al margen del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA). Por esto está desarrollada de forma desigual según el tejido linfoide que se trate y según la localización de éste. Así, en situaciones no tumorales, no se detecta morfológicamente en los ganglios linfáticos, es manifiesta en el bazo y está muy desarrollada en órganos como amígdalas, placas de Peyer y lugares "de trasiego" antigénico muy activo. Esta promiscuidad celular hace que, al contrario que sus vecinas, la zona marginal esté mal delimitada también inmunofenotípicamente. El CD5 y CD10 deben ser negativos, y la co-expresión de CD43 en un linfoma gástrico, que ocurre por encima del tercio de los casos, orienta hacia linfoma MALT (**Foto 11**) (**Jaffe** y cols 2001, **Ferry** 2004).

Sus características clínicas, morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares pueden verse en **tabla 4**, **tabla 5**, **tabla 6** y **tabla 7**.

En el estómago, son factores de mal pronóstico de los linfomas MALT la afectación de ganglios peri-gástricos (patrón de infiltración morfológico microscópico sinusal preservando los folículos linfoides), infiltración más allá de la mucosa, la localización proximal, el componente de alto grado y la presencia de translocaciones, que cuando ocurren son resistentes a la terapia para *H. Pylori* (**Foto 12**) (**Jaffe** y cols 2001).

#### LINFOMA FOLICULAR

En nuestra serie encontramos un solo caso de linfoma de este tipo, localizado en el estómago.

Supone aproximadamente el 22% de los linfomas no-Hodgkin en el adulto y de ellos, el 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.

Sus características clínicas, morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares pueden verse en **tabla 4**, **tabla 5**, **tabla 6** y **tabla 7**.

Son tumores que derivan del centro germinal de los folículos linfoides, por ello también llamados linfomas centrofolículos, 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" (**Foto 13**) y están constituidos por células centrofolículos que tienen un fenotipo específico (**Tabla 6**) (**Jaffe** y cols 2001).

Desde el punto de vista morfológico no es un tumor homogéneo. Siempre existe una mezcla de células linfoides pequeñas (centrocitos ó 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.

Arquitecturalmente 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 un 25 -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

Aunque nosotros no hemos tenido ningún caso de este tipo, hemos querido describirlo porque existen casos muy característicos en el sistema gastrointestinal.

Supone entre el 3 y el 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).

Sus características clínicas, morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares pueden verse en las tablas 4, 5, 6 y 7.

Deriva de las células del manto folicular, situado entre el centro germinal y la zona marginal (Esquema 1). Muestra reordenamiento clonal de gen de la IgH (fracción FR2-JH), con la región variable no mutada, lo que supone una célula B pre-germinal, aunque existen casos aislados con mutación somática como la de los linfocitos foliculares/ post-foliculares y por tanto con genotipo similar.

Generalmente es muy monomorfo, de linfocitos de pequeño ó 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". Así mismo 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 entonces 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 ó 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 CELULAS GRANDES DE FENOTIPO B

En nuestra serie se observaron casos en el estómago, intestino delgado y colon. Uno de ellos, en el colon, expresaba CD30, era de un trasplantado renal y estaba relacionado con el virus de Epstein-Barr. 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 (Foto 14). Es un grupo heterogéneo, en la actualidad en estudio exhaustivo. Constituyen entre el 30 y el 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 ileo-cecal, los más frecuentes. Es ligeramente más frecuente en varones.

Sus características clínicas, morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares pueden verse en las tablas 4, 5, 6 y 7. Hay que incidir que en este tipo de linfomas el índice proliferativo (Ki-67) es alto.

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

En cuanto a los **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 polimórfos 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 (Foto 15). En nuestra serie hemos detectado los siguientes tipos cuyo origen es el tracto gastrointestinal:

##### 1. LEUCEMIA / LINFOMA T PROLINFOCITICO

En nuestra serie detectamos un solo caso, localizado en el estómago.

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 se supone extensión de la enfermedad, aunque en una biopsia aislada, sin datos clínicos, con las características inmunohistoquímicas que se le atribuyen no es posible descartar su origen a dicho nivel (Jaffe y cols 2001).

Sus características inmunohistoquímicas son como los linfomas T periféricos: CD45 positivo y CD3 positivo. En un 60% las

células son CD4 positivo y CD8 negativo pero es distintivo de ellos la coexpresión de CD4 y CD8, hecho que ocurre en un 25% (Jaffe y cols 2001).

#### LINFOMA DE CELULAS T ASOCIADO A ENTEROPATIA

En nuestra serie detectamos un caso localizado en el intestino delgado.

Ocurre en adultos en un amplio rango de edad. Se suele asociar a enteropatías como la enfermedad celiaca. Algunos casos, sobre todo en América central y del sur han sido asociado 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, medula ósea, pulmones, riñones, tiroides y otros lugares) lo cual incrementa su mortalidad (Jaffe y cols 2001).

Sus características morfológicas e inmunohistoquímicas pueden verse en **tabla 8** y **tabla 9**.

#### LINFOMA T PERIFERICO

De este tipo, en nuestra serie, detectamos dos casos, uno en estómago y el otro en el intestino delgado.

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. Sus características morfológicas e inmunohistoquímicas pueden verse en **tabla 8** y **tabla 9** (**Foto 16**).

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 ANAPLASICO DE CELULAS GRANDES (T)

En nuestra serie detectamos uno en el estómago y otro en intestino delgado.

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).

Con respecto a *OTROS LINFOMAS* en esta localización, pese a que están descritos en la literatura, no hemos encontrado ningún linfoma de Hodgkin primitivo gastrointestinal. Sin embargo si hemos detectado otro extremadamente raro, categorizado como "*LINFOMA HISTIOCÍTICO VERDADERO*" (Sarcoma histiocítico de la clasificación de la OMS). Es un tumor con características morfológicas e inmunohistoquímicas similares a las de los histiocitos (uno o más marcadores de macrófagos y negativos para los de células reticulares dendríticas). Sus marcadores son: CD45, CD45RO, CD68, lisozima y pueden ser positivos para Proteína S100 de forma focal. (**Foto 17** y **Foto 18**) No deben ser positivos para CD1a ni para marcadores de fenotipos B y T ni tampoco para fenotipo de estirpe granulocítica (Mieloperoxidasa). La conducta es muy agresiva (Jaffe y cols 2001). Nuestro caso estaba situado en el colon como los descritos en algunas series.

En cuanto a la valoración del índice proliferativo, como factor pronóstico de los linfomas gastrointestinales, sigue siendo válida la tinción inmunohistoquímica para el Ki-67 (MIB1) (**Foto 19**). Por otro lado en los linfomas MALT gástricos se ha demostrado que cuando la expresión de la proteína p27 disminuye o se pierde, predice un mal pronóstico y ayuda al diagnóstico de linfoma difuso de célula grande (Shirin y cols 2005).

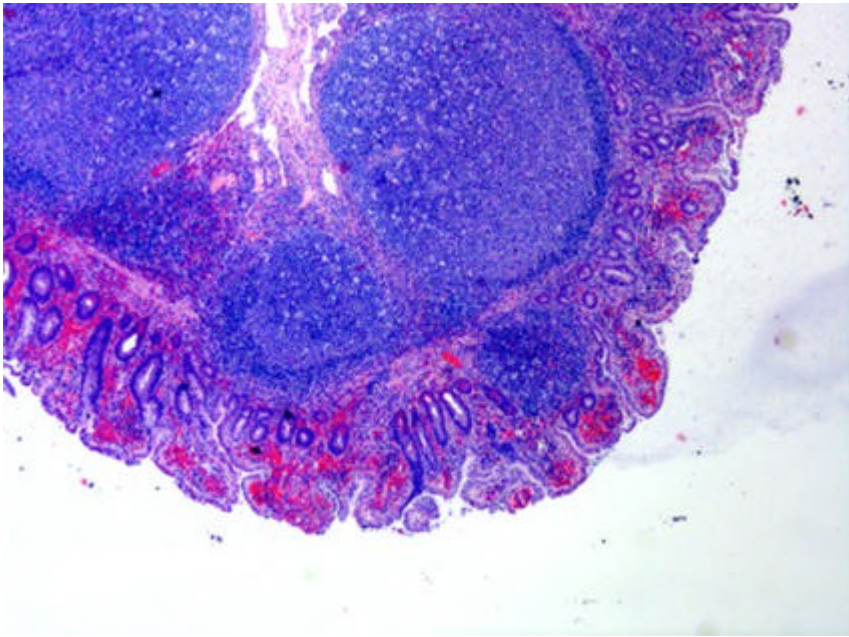


Figura 1.

---

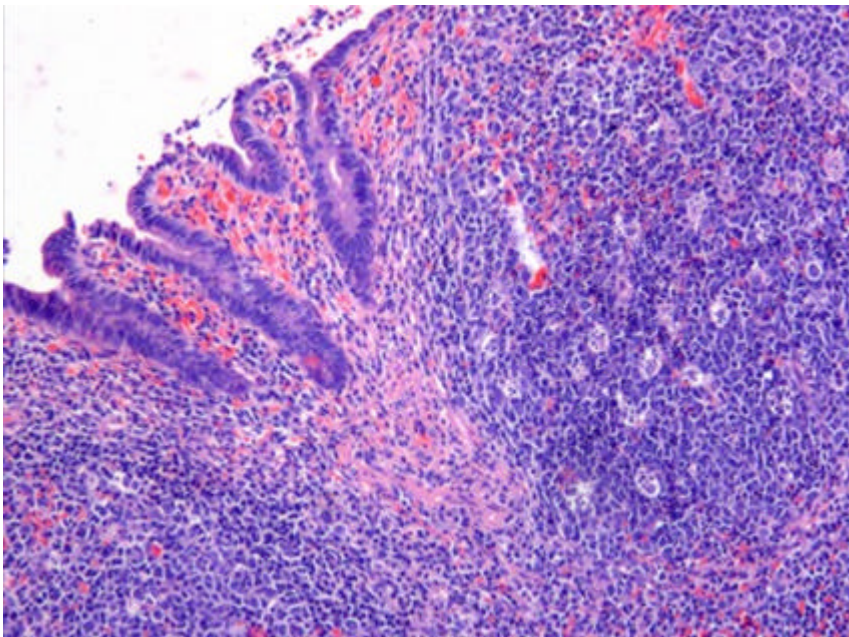


Figura 2.

---



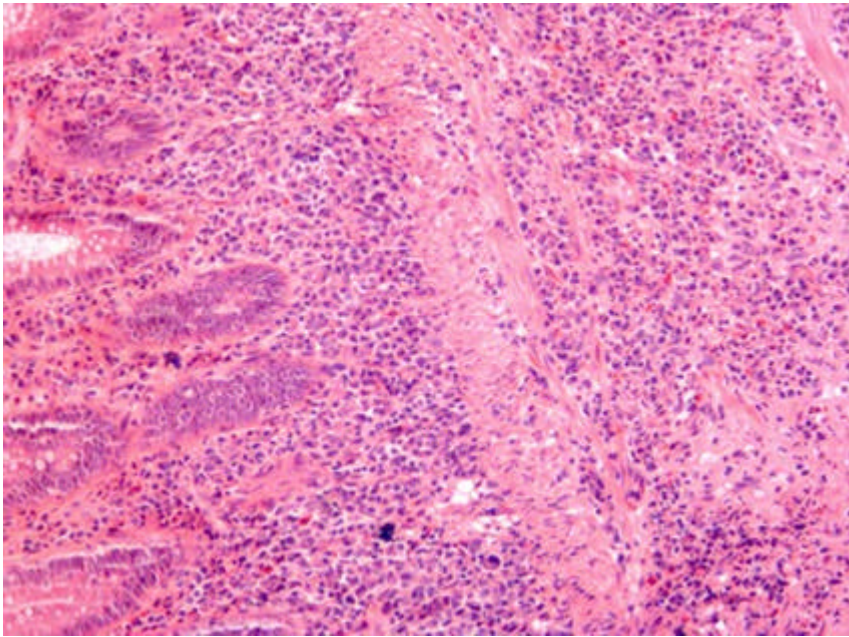


Figura 3.

---

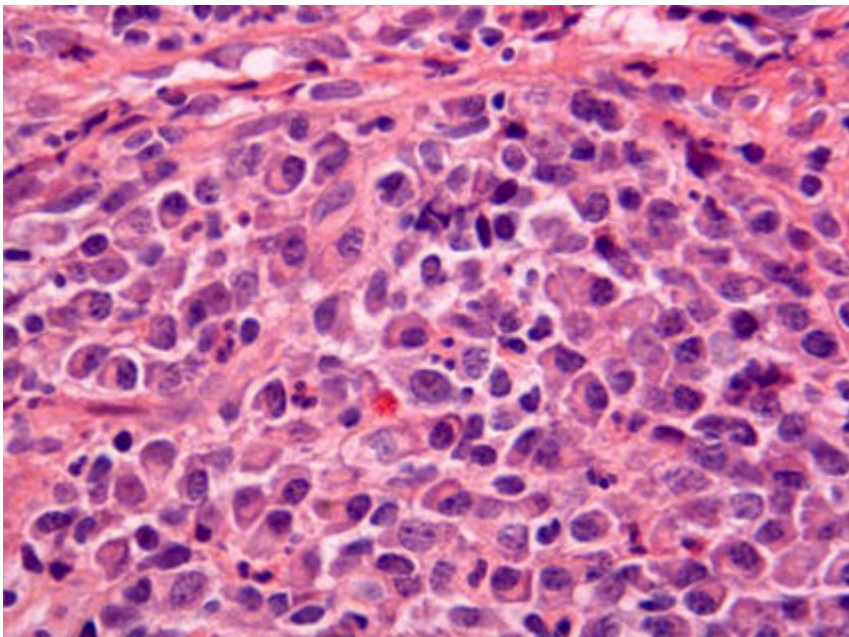


Figura 4.

---

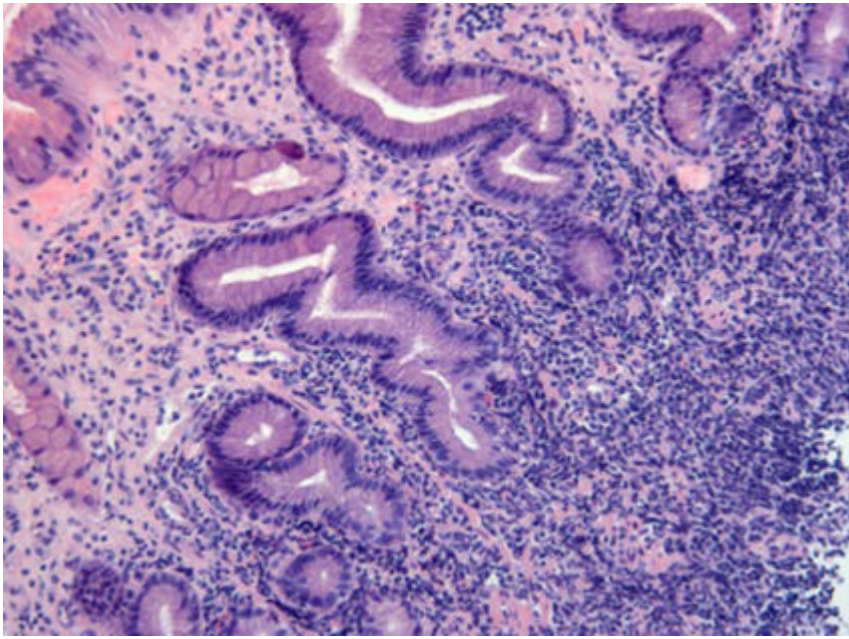


Figura 5.

---

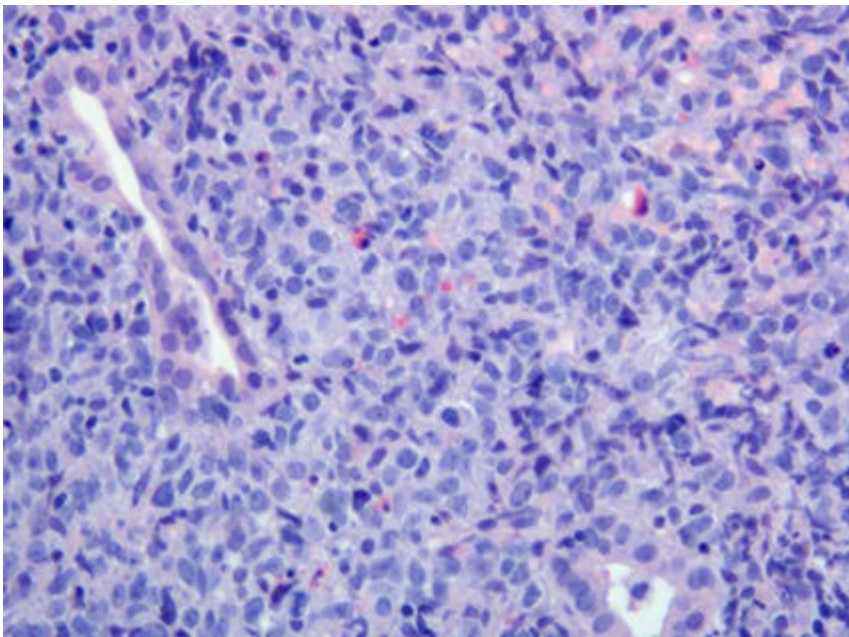


Figura 6.

---

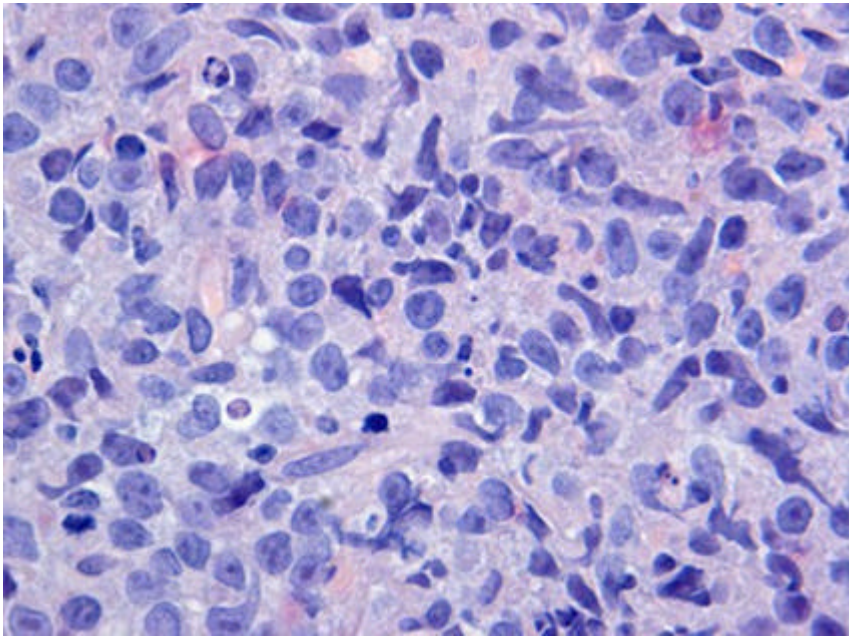


Figura 7.

---

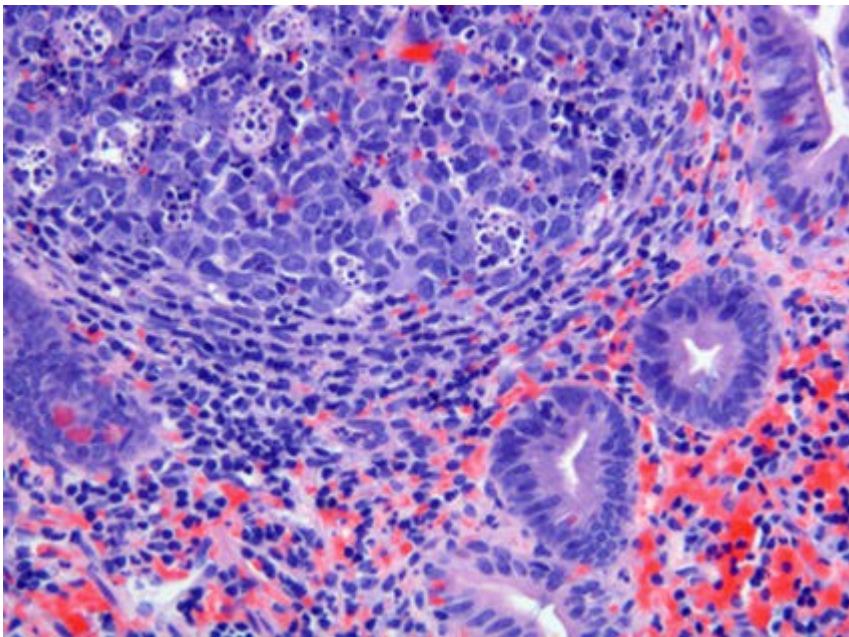


Figura 8.

---

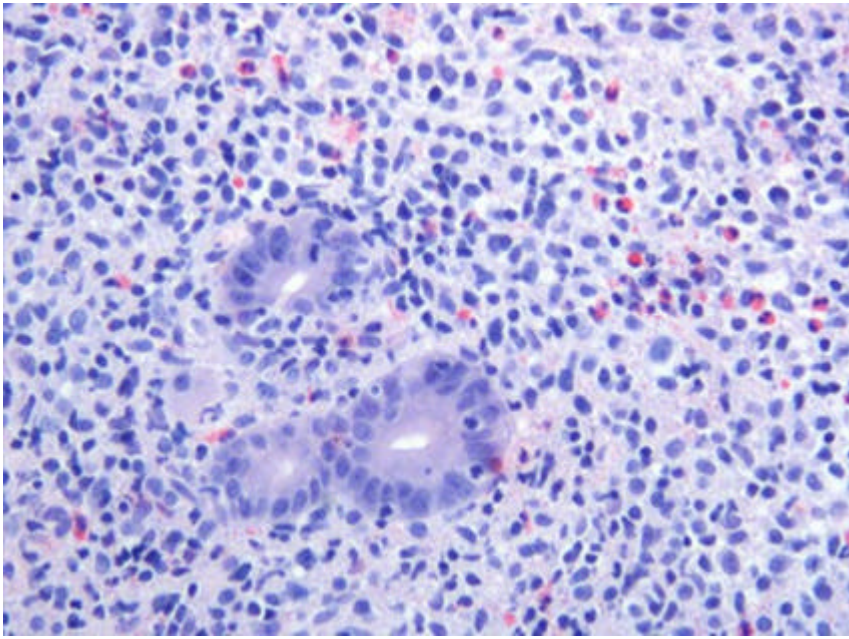


Figura 9.

---

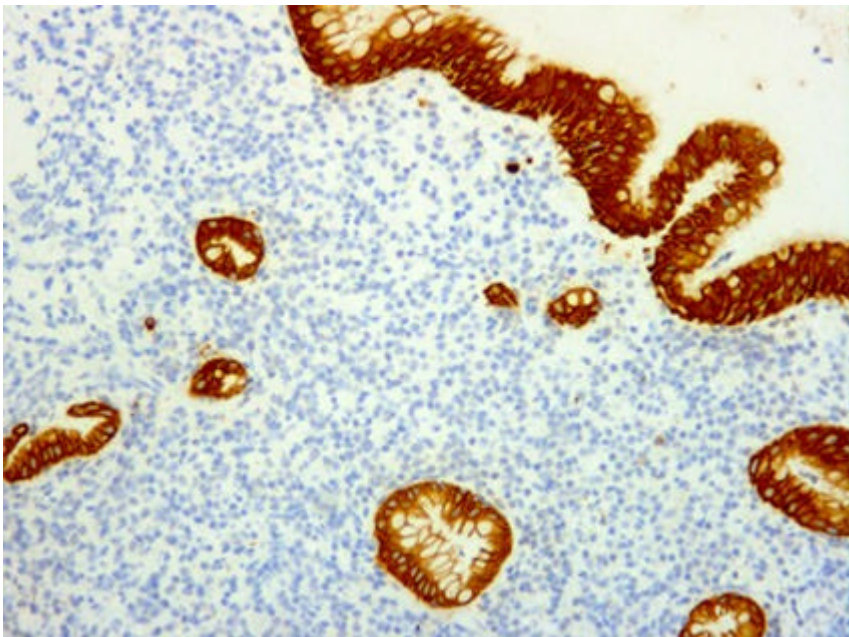


Figura 10. CK

---

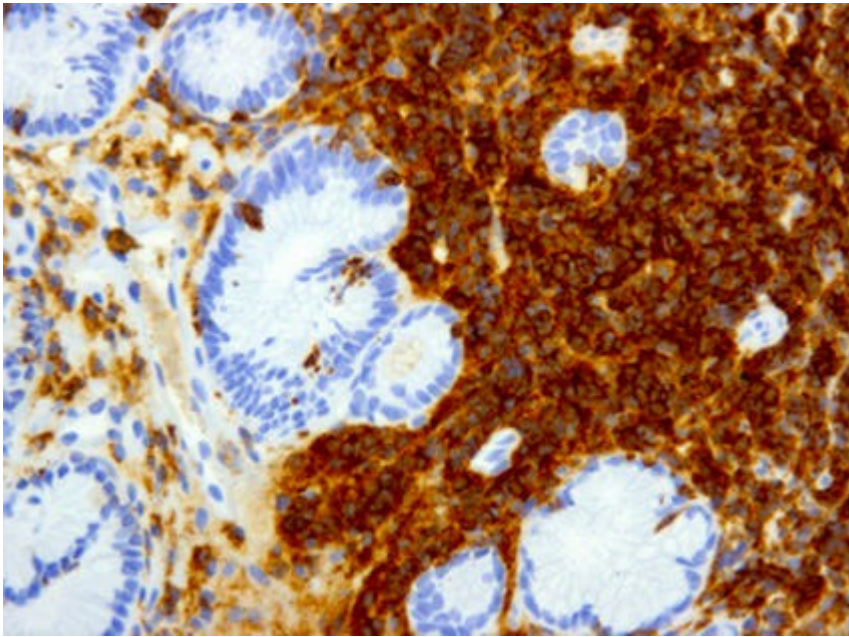


Figura 11. CD43

---

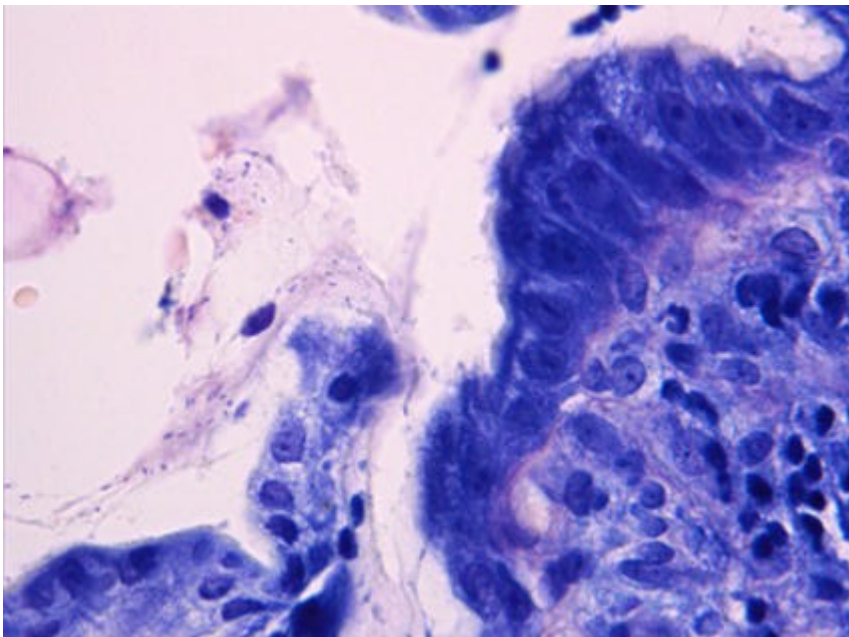


Figura 12. Giemsa

---

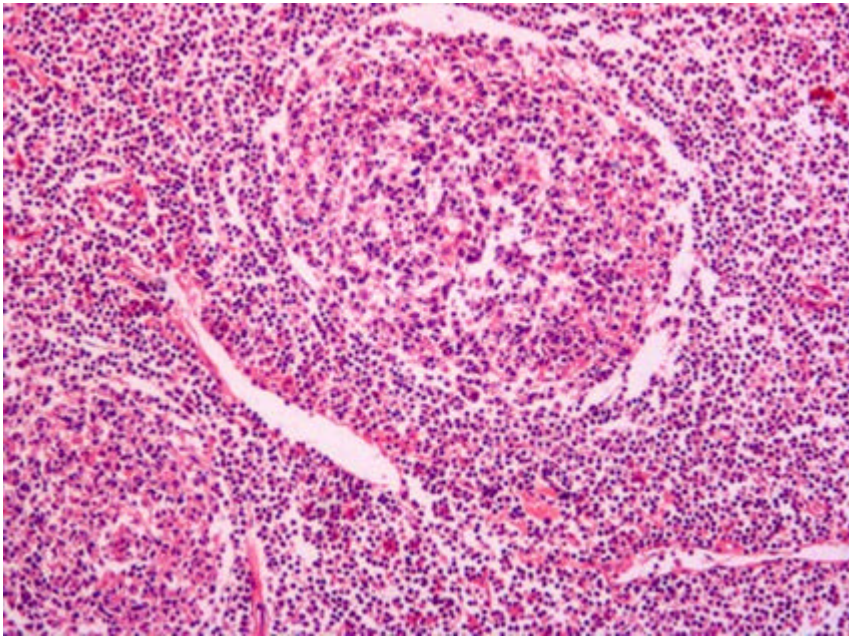


Figura 13.

---

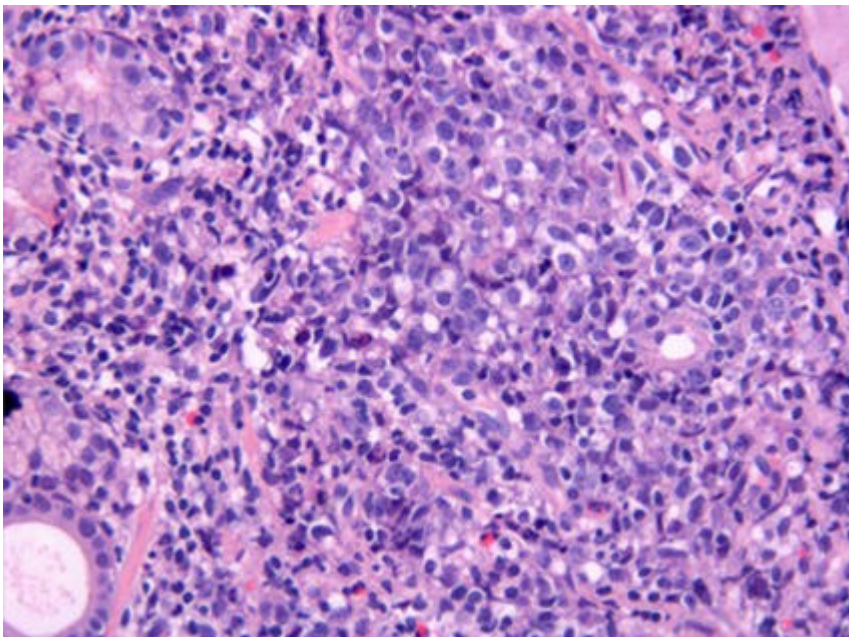


Figura 14.

---

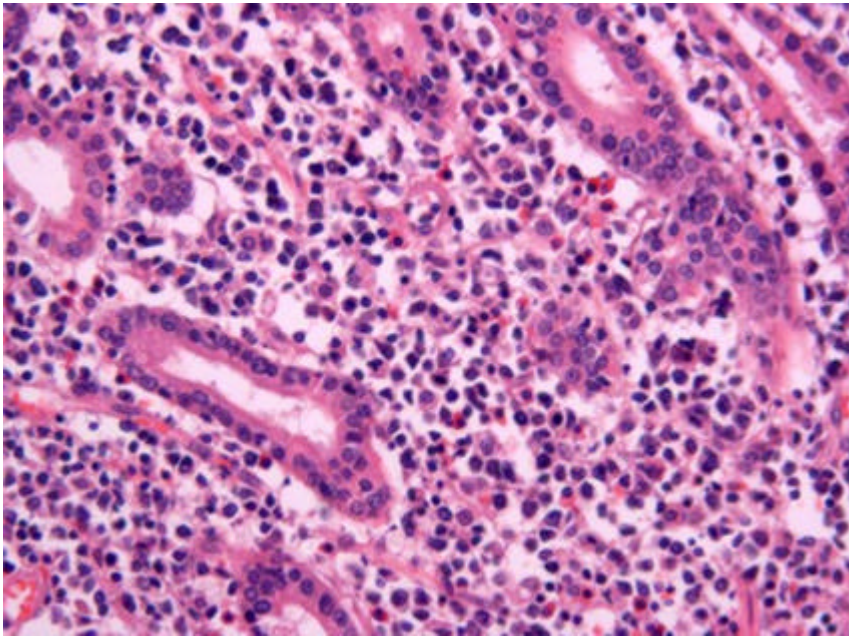


Figura 15.

---

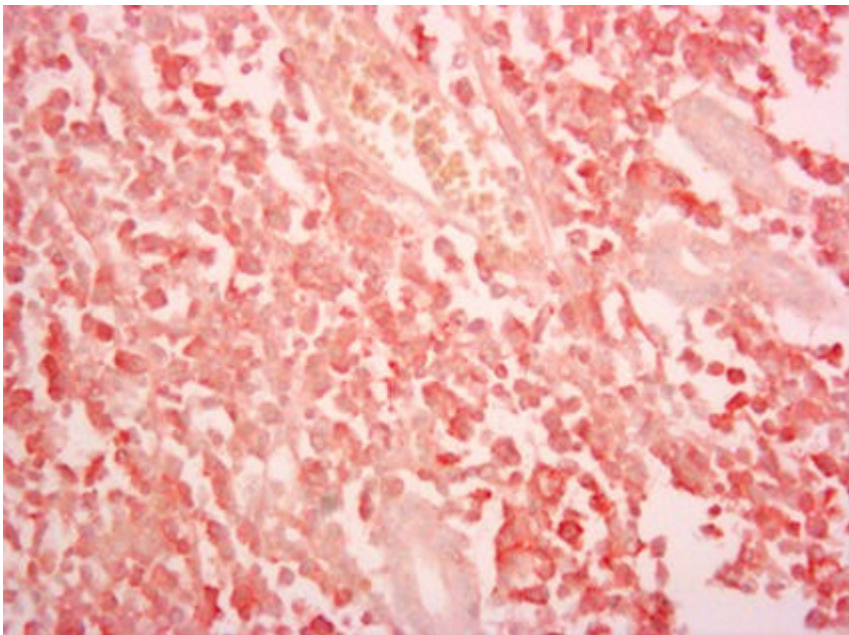


Figura 16. CD3

---

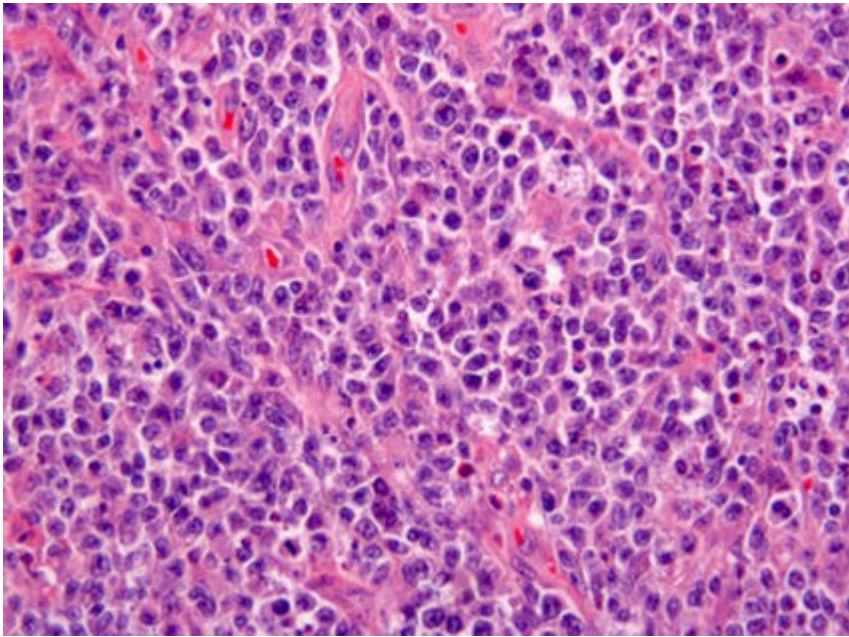


Figura 17.

---

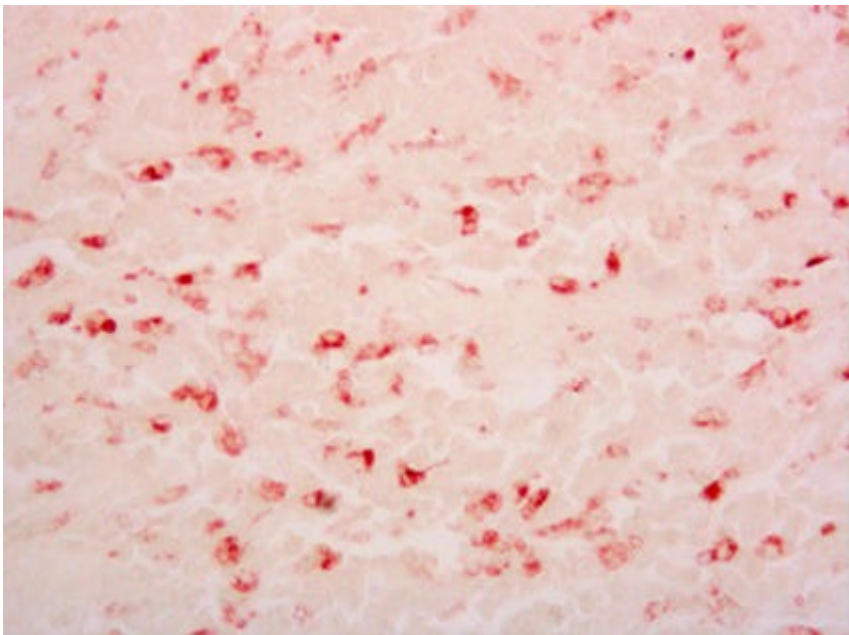


Figura 18. CD68

---



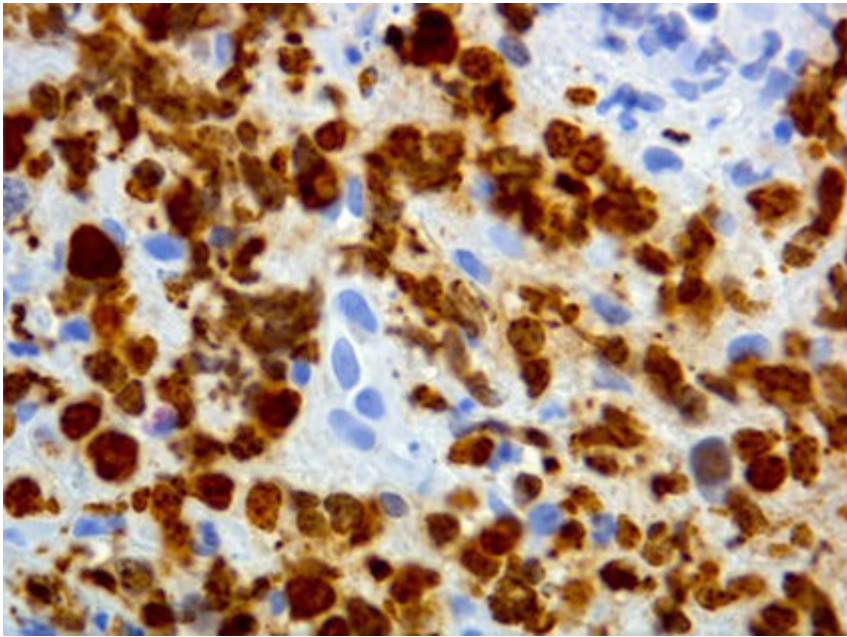


Figura 19.

(Tabla 2)

**LINFOMAS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS DETECTADOS EN NUESTRA REVISIÓN (OMS):**

**1. Linfomas de células B:**

- Precursores de células B:
  - Leucemia/linfoma linfoblástico B
- Células B maduras:
  - Leucemia linfoide crónica / linfoma de linfocitos pequeños
  - Leucemia pro-linfocítica
  - Linfoma linfoplasmacítico
  - Mieloma (plasmocitoma)
  - Zona marginal, extranodal, de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)
  - Linfoma folicular
  - Linfoma del manto
  - Linfoma difuso de células grandes
  - Linfoma intravascular de células grandes
  - Linfoma primario de cavidades
  - Linfoma/leucemia de Burkitt
- Células B con potencial maligno incierto:
  - Síndrome linfoproliferativo post-transplante polimórfico

**2. Linfomas de células T:**

- Precursores de células T:
  - Leucemia/linfoma linfoblástico T
  - Linfoma de células NK blástico
- Células T maduras y NK:
  - Leucemia / linfoma T prolinfocítica
  - Leucemia de células grandes granulares
  - Leucemia de células NK agresiva
  - Linfoma/ leucemia de células T del adulto
  - Linfoma extranodal T/NK de tipo nasal
  - Linfoma de células T asociado a enteropatía
  - Linfoma T periférico
  - Linfoma T angioinmunoblástico
  - Linfoma anaplásico de células grandes

**3. Linfoma de Hodgkin**

**4. Tumores histiocíticos y de células dendríticas:**

- Tumores de macrófagos/histiocitos:
  - Sarcoma histiocítico

**5. Extensión secundaria ( a órganos gastrointestinales)**

Tabla 2. Linfomas según la clasificación de la oms detectados en nuestra revisión (OMS)

(Tabla 3)

**LINFOMA PRIMARIOS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL (FERRY 2004)****1. LINFOMAS TIPO B:**

- LINFOMA B DE LA ZONA MARGINAL EXTRANODAL:
  - . SUBTIPO: ENFERMEDAD INMUNOPROLIFERATIVA DEL INTESTINO DELGADO
- DIFUSO DE CELULAS GRANDES:
  - . DE NOVO
  - . TRASFORMACION A CELULAS GRANDES DEL LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL
- LINFOMA DEL MANTO (POLIPOSIS LINFOMATOSA MULTIPLE)
- LINFOMA BURKITT
- LINFOMA FOLICULAR
- OTROS TIPOS RAROS

**2. LINFOMAS T/NK:**

- LINFOMA T INTESTINAL ASOCIADO A ENTEROPATIA
- LINFOMA EXTRANODAL NK/T, TIPO NASAL
- LINFOMA T PERIFERICO, TIPO INESPECIFICO
- OTROS TIPOS RAROS

**3. ENFERMEDAD DE HODGKIN**

Tabla 3. Linfoma primarios del tracto gastrointestinal (Ferry 2004)

Tabla 4

DATOS CLINICOS IMPORTANTES	ESPLENO-MEGALIA	EXTENSION A MEDULA OSEA	EXTENSION A SANGRE PERIFERICA	INTILTRACION DE GANGLIOS PERIFERICOS	EXTENSION A ORGANOS NO HEMATOPOYETICOS	COMPONENTE "M"
LINFOMA DE ZONA MARGINAL ESPLENICO	SI	SI	SI	RARO	RARO	10-30%
LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA B	SI	SI	SI	RARO	RARO	NO
LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO	SI	25%	20-60%	SI	SI (GI, AW)	NO
LINFOMA FOLICULAR	SI	SI	9%	SI	RARO	NO
LINFOMA LINFOPLASMATICO	SI	SI	SI	SI	RARO	SI
LINFOMA DE ZONA MARGINAL (MALT)	NO	20%	NO	RARO	SI (EXTRANODAL)	RARO
LINFOMA DE CELULA GRANDE	VARIABLE	RARO	NO	SI	VARIABLE	NO
LINFOMA DE BURKITT	VARIABLE	PRECUENTE	SI (L3)	VARIABLE	SI (EXTRANODAL)	NO

GI: GASTROINTESTINAL

AW: ANILLO WALDEYER

L3: LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA TIPO BURKITT

Resultados en rojo los datos más característicos.

Tabla 4.

Tabla 5

MORFOLOGIA	CELULAS	ARQUITECTURA
LINFOMA DE ZONA MARGINAL ESPLÉNICO	- MONOCITOIDES (MARGINALES) - PEQUEÑAS Y BLASTOS AISLADOS	- NODULAR - EN "DIANA"
LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA B	- PEQUEÑAS CON PROLINFOCITOS Y PARAINMUNOBLASTOS AISLADOS	- DIFUSA - MONOMORFA - PSEUDOCENTROS DE PROLIFERACION
LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO	- PEQUEÑAS CENTROCITOIDES	- DIFUSO/NODULAR - MONOMORFO - CIELO ESTRELLADO
LINFOMA FOLICULAR	- PEQUEÑAS (CENTROCITOS) Y GRANDES (CENTROBLASTOS)	- NODULAR/DIFUSA
LINFOMA LINFOPLASMACITICO	- PLASMATICAS Y PLASMOCTOIDES - PEQUEÑAS	- DIFUSA
LINFOMA DE ZONA MARGINAL (MALT)	- MONOCITOIDES (CENTROCITOIDES) - PEQUEÑAS	- DIFUSA - COMPLEJOS LINFOEPITELIALES
LINFOMA DE CELULA GRANDE	- GRANDES - PEQUEÑAS AISLADAS - POLIMORFAS	- DIFUSA - HETEROGENEA
LINFOMA DE BURKITT	- INTERMEDIAS	- CIELO ESTRELLADO - VAGAMENTE NODULAR

Resultados en rojo los datos más característicos.

Tabla 5.

Tabla 6

FENOTIPO CD 45 y CD 20	LINFOMA DE ZONA MARGINAL ESPLÉNICO	LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA B	LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO	LINFOMA FOLICULAR	LINFOMA LINFOPLASMACITICO	LINFOMA DE ZONA MARGINAL (MALT)	LINFOMA DE CELULA GRANDE	LINFOMA DE BURKITT
Ig D	+	+	+	+/-	-/+	-	-	-
Ig M	+	+	+/-	-/+	+(ó A ó G)	+(ó G ó A)	+/- (>G>A)	+
CD 43	-	+	+	-	+/-	-/+	+/-	-
CD 5	-	+	+	-	-	-	+(10%)	-
CD 23	-	+	-	-	-	-	-	-
CD 10	-	-	+	+	-	-	+(25-30%)	+
CD 79 a	+	-	-	+	+	+	+	+
CD 30	-	-	-	-	-	-	Variable	-
CICLINA D1	-	-	+	-	-	-	-	-
BCL-2	+	+	+	+	+	+	+(30-50%)	-
BCL-6	-	-	-	+	-	-	+	+
RESTRICCIÓN DE CADENAS LIGERAS	Variable	-	-	-	+	Variable	Variable	Variable
KI-67	Bajo	Bajo (salvo formas atípicas: B/T)	Bajo (salvo formas blastoides: I/A)	Bajo/Variable	Bajo	Bajo	Alto (>40%)	Alto (>80%)

B/I: Bajo / Intermedio

I/A: Intermedio/Alto

Resultados en rojo los datos más característicos.

Tabla 6.

Tabla 7

<b>PATOLOGIA MOLECULAR REORDENAMIENTO Ig-H POSITIVO</b>	<b>LINFOMA DE ZONA MARGINAL ESPLENICO</b>	<b>LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA B</b>	<b>LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO</b>	<b>LINFOMA FOLICULAR</b>	<b>LINFOMA LINFOPLASMA-CITICO</b>	<b>LINFOMA DE ZONA MARGINAL (MALT)</b>	<b>LINFOMA DE CELULA GRANDE</b>	<b>LINFOMA DE BURKITT</b>
TRISOMIA 3	17 %	3 %				<b>50-85 %</b>		
TRISOMIA 12	10-50 %	20 %	5-15 %			5-15 %		
7q-	<b>40 %</b>							
t(8;14), (2;8), (8;22)								<b>100 %</b>
t(11;14)			<b>70-75 %</b>					
t(14;18)				<b>70-95 %</b>			20-30 %	
t(11;18)						20-25 %		
Reordenamiento PAX 5					50 %			
t(9;14)					50 %			
3q27(BCL-6)							30 %	
Mutaciones somáticas Ig VH	51 %	54 %	10 %	<b>90 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	Variable	Variable

Resultados en rojo los datos más característicos.

Tabla 7.

Tabla 8

<b>LINFOMAS T</b>	<b>LINFOMA T INTESTINAL ASOCIADO A ENTEROPATIA</b>	<b>LINFOMA EXTRANODAL NK/T, TIPO NASAL</b>	<b>LINFOMA T PERIFERICO</b>
CD 45	+	+	
CD1	-		
CD3	+		
CD7	+	-/+	-
CD5	- (+)	-	-
CD57	-	-	
CD8	(-/+ ) algunas +	-	-
CD4	-	-	+
CD30	+ en morfologias anaplasicas	-/+	-/+ en células grandes
CD2		+	
CD56	+/- dos morfologias , + anaplasicas	+	
GRANZIMA B, TIA, PERFORINA	+/-	+/-	
TCR- alfa,beta	+/-	-	
CD43		+	

Resultados en rojo los datos más característicos.

Tabla 8.

Tabla 9

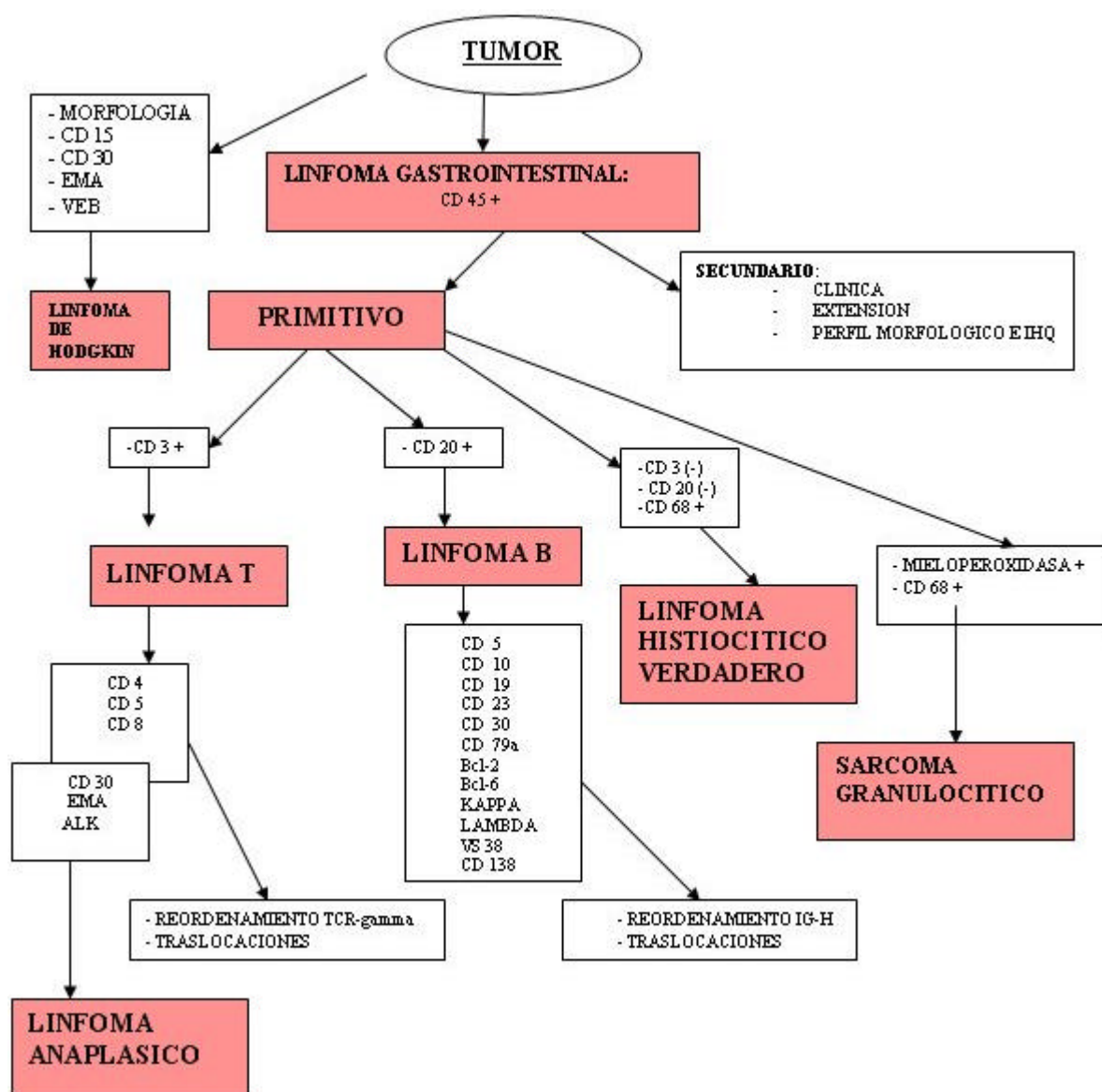
	LINFOMA T INTESTINAL ASOCIADO A ENTEROPATIA	LINFOMA EXTRANODAL NK/T, TIPO NASAL	LINFOMA T PERIFÉRICO
ORIGEN	Células T intraepiteliales del intestino.	Células NK activadas o más raramente linfocitos T citotóxicos.	Células T periféricas en varios estadios de evolución.
MORFOLOGIA	Ulceran la mucosa	Mucosa ulcerada, con masa infiltrante	
INFILTRADO	Difuso Angiocéntrico	Difuso	Difuso
NECROSIS	Cuerpos apoptóticos Necrosis		
TAMAÑO CELULAR	Pequeñas, medianas, grandes o anaplásicas	Monomorfo, mediano a grande. A veces, marcado pleomorfismo con células multinucleadas	Mediano o grande
NUCLEO	Irregular y agrandado	Vesicular	Grande e irregular
NUCLEOLO		Prominente	
CROMATINA	Regular (vesicular en las grandes)		Hipercromático (o vesicular)
CITOPLASMA	Moderado	Moderado - abundante	A veces hay células claras
MITOSIS	Fácilmente encontrables		Muchas figuras
PRESENCIA DE CELULAS INFLAMATORIAS	Si, mezcladas con el tumor	Si	Fondo polimorfo, inflamatorio
VASOS			Muchos

Resultados en rojo los datos más característicos.

Tabla 9.

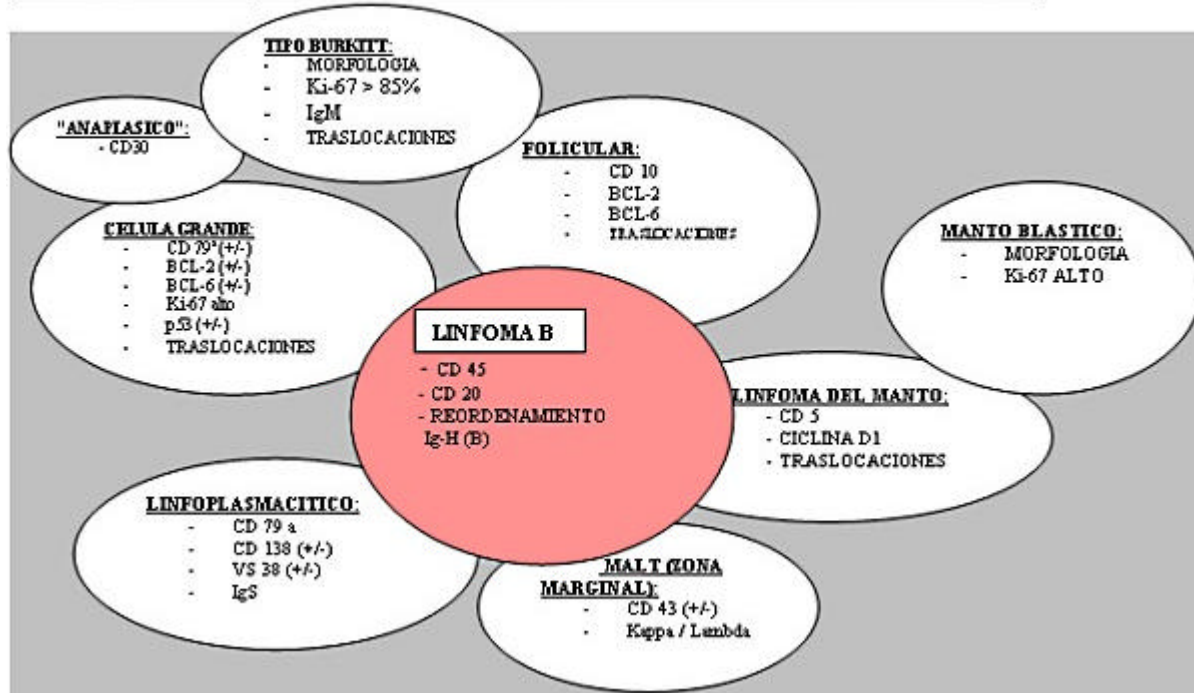
## Esquemas

Esquemas 2 a 5:



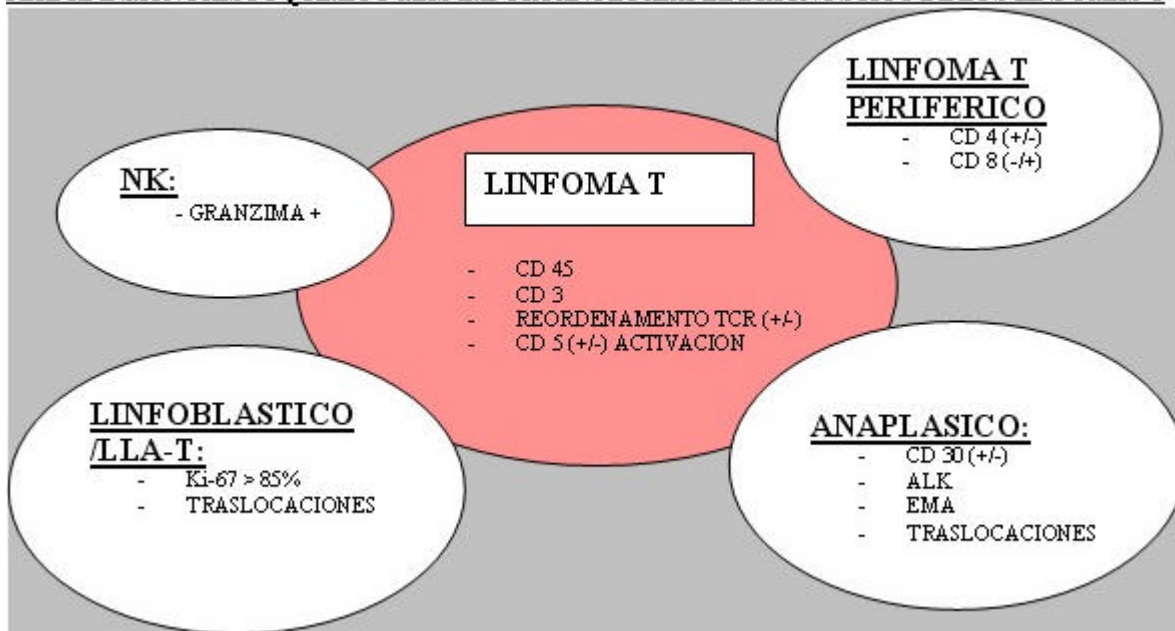
Esquema 2 - Esquema 2. Algoritmo diagnóstico.

## Esquema 3

**PERFIL INMUNOHISTOQUIMICO MAS IMPORTANTE PARA EL DIAGNOSTICO DE LOS LINFOMAS B**

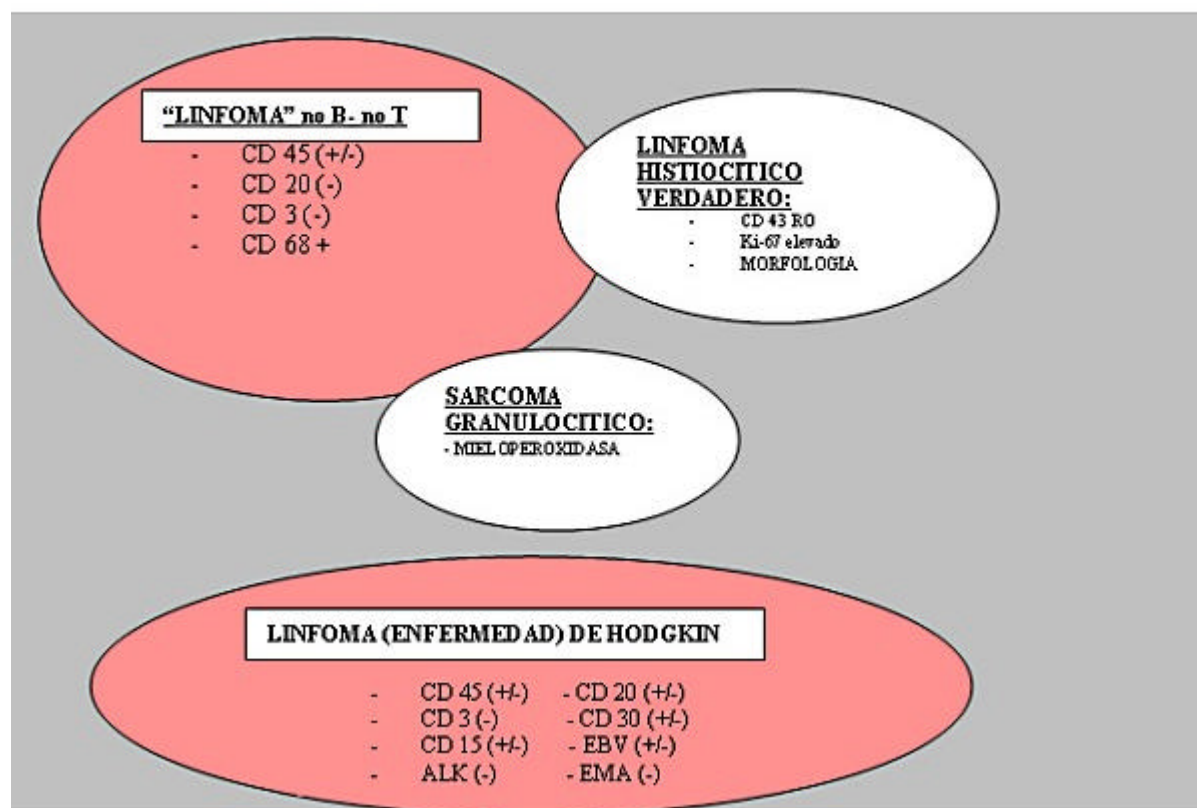
Esquema 3 - Esquema 3. Perfil inmunohistoquímico mas importante para el diagnostico de los linfomas B.

## Esquema 4

**PERFIL INMUNOHISTOQUIMICO MAS IMPORTANTE PARA EL DIAGNOSTICO DE LOS LINFOMAS T**

Esquema 4 - Esquema 4. Perfil inmunohistoquímico mas importante para el diagnostico de los linfomas T.

## Esquema 5

**PERFIL INMUNOHISTOQUIMICO MAS IMPORTANTE PARA EL DIAGNOSTICO DE LOS OTROS "LINFOMAS"**

Esquema 5 - Esquema 5. Perfil inmunohistoquímico más importante para el diagnóstico de los otros "linfomas"

**Conclusiones**

Hemos querido describir nuestra casuística y experiencia diagnóstica en lo que se refiere a los linfomas del tubo digestivo. Creemos que al margen de estudios sofisticados hemos conseguido resumir de entre los múltiples parámetros que se utilizan para este fin, un perfil morfológico e inmunohistoquímico que se adapta al quehacer diagnóstico diario de cualquier laboratorio de un hospital.

Los linfomas primitivos del tracto gastrointestinal muestran características específicas de este compartimento anatómico. Otras son comunes del mismo tipo de linfomas en otras localizaciones. Los más específicos, por además ser los más frecuentes aquí, son los linfomas MALT. Nadie puede poner en duda hasta al día de hoy de que el tubo digestivo es un compartimento linfoide con "personalidad" propia.

**Bibliografía**

- **Aviles** A, Nambo MJ, Neri N y cols. Mucosa-Associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach. Med Oncol 2005; 22: 57-62
- **Burkard** PG, Lance P. Mucosa-associated lymphoid tissue and other gastrointestinal lymphomas. Gastroenterol 2000; 16: 107-112
- **Damaj** G, Verkarre V, Delmer A y cols. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases



and a literature review. *Annals of Oncology* 2003; 14: 623-629

- **D'Amore** F, Christensen BE, Brincker H y cols. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Cancer* 1991; 27(10), 1201-1208.
- **Dawson** IP, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961; 49: 80-89
- **Farinha** P, Gascoyne D. Helicobacter pylori and MALT lymphoma. *Gastroenterol* 2005; 128: 1579-1605
- **Ferry** JA. Lymphoid tumors of the GI tract. Pg 523-551. In: Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM. *Surgical pathology of the gastrointestinal tract, liver, biliary tract and páncreas*. Ed Saunders 2004. Philadelphia. Chapter 23
- **Franco** M, Ruge M, D'Ándrea E y cols. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori: scratch and win. *Scandinavian J Gastroenterol* 2005; 40:115 -119
- **Issacson** PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11: 445-462
- **Jaffe** ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW y cols. Pathology and genetics: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Kleihues P, Bobin L, eds. *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press; 2001
- **Koch** P, Del Valle F, Berdel WE y cols. Primary gastrointestinal non-Hodgkin`s lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the german multicenter study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3861-3873
- **Kohno** S, Ohshima K, Moneda S y cols. Clinicopathological analysis of 143 primary malignant lymphomas in the small and large intestines based on the new WHO classification. *Histopathology* 2003; 43: 135-143
- **Krol** ADG, Le Cesse S, Snijder S y cols. Primary extranodal non-Hodgkin`s lymphoma (NHL): teh impact of alternative definitions tested in the comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Annals of Oncol* 2003; 14:131 -139
- **Lewin** KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* 1978; 42: 693-707
- **Ruskoné-Fourmestraux** A, Dragosics B, Morgner A y cols. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut* 2003; 52: 912-913
- **Shirin** H, Kravtsov V, Shahmurov M y cols. P27<sup>kip1</sup> expresion is inversely related to the grade of gastric MALT lymphoma. *Int J Gastrointestinal Cancer* 2005; 35: 25-32
- **Yoon** SS, Coit DG, Portlock CS y cols. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Annals of Surgery* 2004; 240: 28-37