



# Linfoma Gástrico

## Nuevo Enfoque Diagnóstico y Terapéutico

C. A. CAMACHO, MD; R. OLIVEROS, MD, SCC; M. L. LOPEZ, MD; A. GARRIDO, MD.

**Palabras claves:** Linfoma gástrico, *Helicobacter pylori*, Tratamiento antibiótico en el linfoma, Protocolo de manejo, Tejido linfático asociado a la mucosa (MALT).

Se revisó una serie de 27 pacientes con diagnóstico de linfoma gástrico primario, ingresados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), entre 1990 y 1995, cuya edad osciló entre 25 y 69 años (X 52.6 años) con predominio de hombres (62.5%) y duración de los síntomas entre 1 mes y 6 años, y de menos de 6 meses (61.5%). Los síntomas A (más frecuentes) fueron: epigastralgia, 80%; dispepsia, 28%; hemorragia de la vía digestiva alta, 28%; anorexia, 16%; y vómito 16%. Y los síntomas B: pérdida de peso, 44%; fiebre, 12%; sudoración nocturna, 8%.

El 77% de los pacientes sólo presentaron compromiso de la pared gástrica, Estado I (E-I) y compromiso ganglionar perigástrico, el 23% (E-II). No se encontraron pacientes en Estados III ni IV.

El tipo de tumor más frecuente fue el linfoma originado en el tejido linfático asociado a la mucosa (MALT), de bajo grado (LMBG) (60%), que generalmente se encuentra en Estado I (81%), asociado al *Helicobacter pylori* (HP) en el 85% de los casos. Los hallazgos endoscópicos fueron lesiones gástricas frecuentemente difusas (más de una región anatómica, en el 58%), con engrosamiento de pliegues, 32%; úlcera con infiltración difusa, 28%; ulceraciones múltiples y nódulos, 24%. Ningún paciente presentó compromiso de médula ósea.

Dieciocho pacientes recibieron quimioterapia y/o radioterapia, con remisión completa en el 39%; sin respuesta, en el 33%; con recidiva local en el 22%; compromiso a distancia, en el 6%; con una mortalidad del 17% (seguimiento de 11 a 48 meses).

El tratamiento quirúrgico se realizó inicialmente en 6 pacientes (en 3, gastrectomía total y en 3, subtotal); en 3 pacientes, cirugía posquimioterapia (2 con gastrectomía total y 1 subtotal); no hubo mortalidad operatoria. Seguimiento de 5 a 60 meses sin recidiva. Un paciente presentó gastritis severa por reflujo alcalino luego de una reconstrucción tipo Bilioth II que requirió conversión mediante Y de Roux.

Tres pacientes con LMBG y *Helicobacter pylori* positivo (2 LMBG) Estado I, recibieron sólo tratamiento para erradicar ese microorganismo, con la terapia triconjugada usual (2 antibióticos más un inhibidor de la bomba  $H^+ -K^+$  ATPASA) por 15 días; con la erradicación del *Helicobacter* presentaron regresión total de la lesión tanto morfológica como histológica; se realizó inmunohistoquímica en uno de ellos, que confirmó la monoclonalidad. No han presentado recaída luego de un seguimiento de 6 a 15 meses.

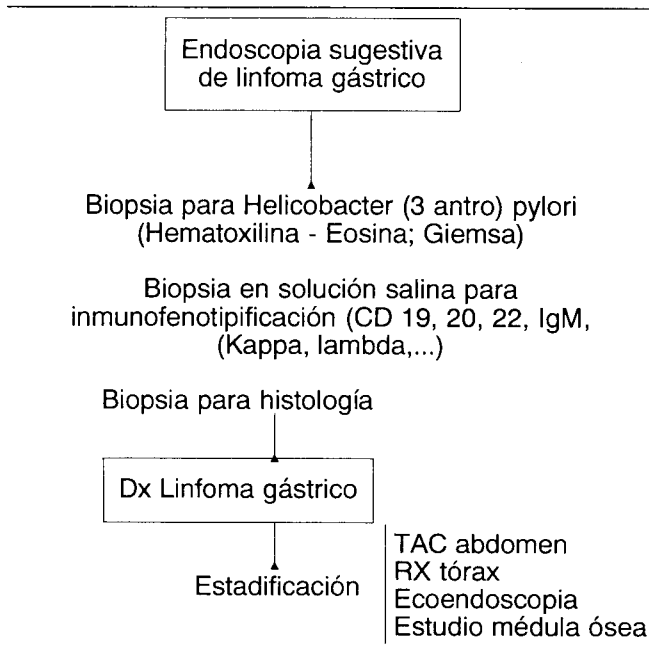
## INTRODUCCION

Se plantea en este trabajo la hipótesis de cómo se desarrolla el linfoma gástrico asociado al estímulo antigénico del *Helicobacter pylori* (Hp) y se establecen las diferencias histológicas e inmunohistoquímicas entre los infiltrados linfoides benignos gástricos y el linfoma gástrico verdadero. Se estudia, además, el comportamiento de los diferentes grados de linfoma gástrico y se establece un protocolo de tratamiento que incluye inicialmente la erradicación del Hp en pacientes con LMBG (E-I), dejando la cirugía sólo para los pacientes que no responden a esa terapia inicial antibiótica. La quimioterapia con o sin cirugía, está mejor indicada en los casos de linfoma gástrico, tipo MALT, grado mixto o alto, en estados avanzados (E-III ó IV) o en casos no relacionados con el tejido linfático asociado a la mucosa.

La regresión del linfoma gástrico (LMBG) como respuesta al tratamiento para erradicar el Hp, cambia radicalmente el enfoque de esta patología y nos ofrece una gran oportunidad no sólo de establecer un tratamiento más ade-

Doctores: Carlos Alberto Camacho Palacios, Ciruj. Gral., Instruct. de Cir. Gastroenterol. y Endosc.; Ricardo Oliveros Wilches, Ciruj. Gastroenteról., Jefe del Servicio de Gastroenterol.; Marta Lucía López Villegas, Patóloga, Instruct. de Patol. Oncológ.; Alejandro Garrido Serrano, Espec. en Med. Interna, Hematol. y Oncología. Inst. Nal. de Cancerol. (INC) Bogotá, D.C., Colombia.

**Diagrama 1. Diagnóstico.**



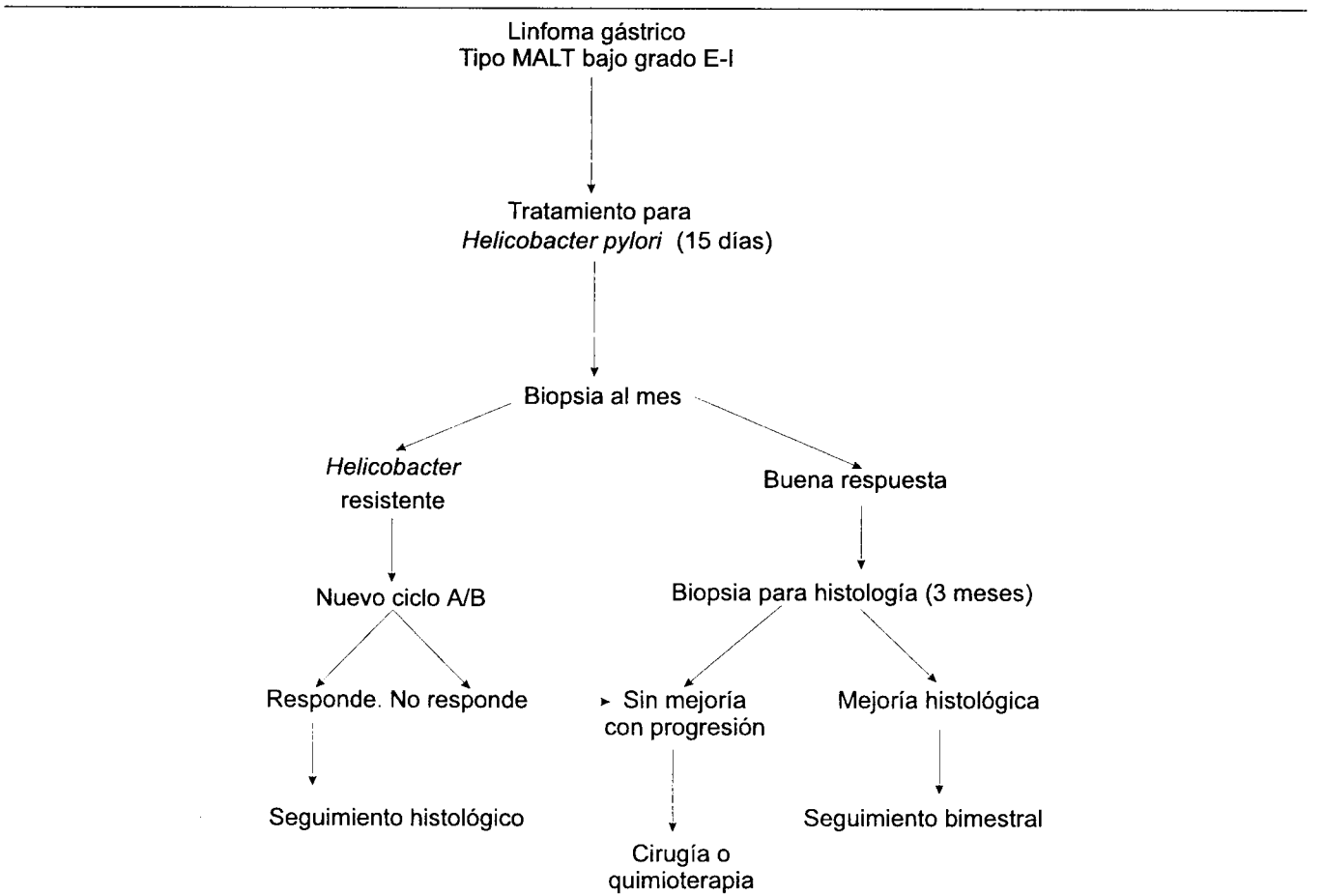
cuado, sino de proponer un modelo de investigación en oncología.

**MATERIAL Y METODOS**

Se revisa una serie de 27 pacientes con diagnóstico de linfoma gástrico primario ingresados en el INC entre 1990 y 1995. Los pacientes fueron valorados por el grupo de Hematología, Gastroenterología y Endoscopia; el diagnóstico histológico se realizó mediante biopsia por gastroendoscopia (Diagrama 1). Además, se estadificó con ecografía y tomografía abdominal y estudio de médula ósea; se utilizó el sistema de clasificación de Ann Arbor de I-IV modificado por Musshof; se realizaron controles endoscópicos con biopsias periódicas; 18 pacientes recibieron quimioterapia (Chop), dividida en 6 ciclos; tratamiento quirúrgico inicial en 6 pacientes, y en 3 por no respuesta o recidiva posquimioterapia; 3 pacientes fueron tratados sólo con tratamiento triconjugado para Hp (Diagrama 2).

Se considera remisión cuando hay resolución completa clínica, radiológica y endoscópica por un mínimo de 4 semanas.

**Diagrama 2. Linfoma gástrico.**



Las siguientes variables fueron comparadas: edad, sexo, duración de síntomas antes del diagnóstico, presencia de síntomas B (pérdida de peso, fiebre, o sudoración nocturna) síntomas de presentación, hallazgos al examen físico, estado, LDH elevada, compromiso de médula ósea, presencia de Hp en el espécimen de histología, patrón endoscópico, tipo histológico, localización en el estómago, tipo de tratamiento, resultados y morbimortalidad. Es un trabajo de tipo descriptivo que analiza las diferentes características de los pacientes con linfoma gástrico y plantea y aplica un nuevo protocolo de manejo, teniendo en cuenta la extraordinaria relación con el Hp.

Se diseñó un formato de recolección de datos, el cual fue aplicado a las historias clínicas con diagnóstico de linfoma gástrico primario. Los hallazgos fueron codificados e introducidos en una base de datos creada en Epiinfo 6.01 y analizados en este mismo paquete de *software*. Se realizó un análisis simple univariado, porcentual en su gran mayoría.

**PROTOCOLO**

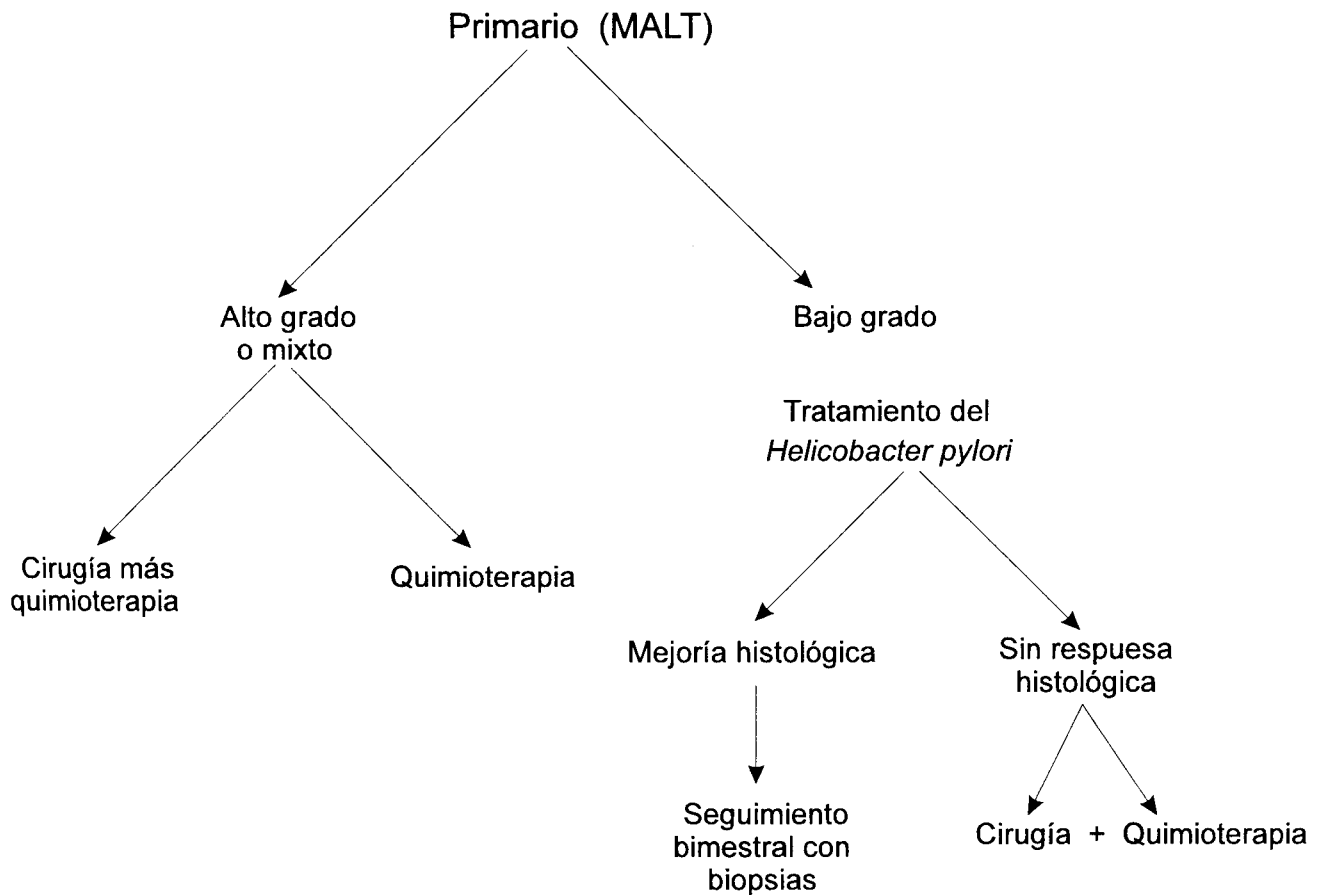
Debido a que la mayoría de los linfomas gástricos provienen del tejido linfoide asociado a la mucosa, y que

requieren estudios prospectivos para evaluar los diferentes tratamientos propuestos hasta el momento para esta patología, consideramos realizar un protocolo de manejo que incluya la terapia para Hp en el LMBG (Diagramas 1 y 2) E-1 (sin focos de alto grado) durante 2 semanas (2 antibióticos + bloqueador de la bomba Na<sup>+</sup> -K<sup>+</sup>) (50) con biopsia a las 4 semanas para observar erradicación del Hp; si es resistente a la terapia se da un nuevo ciclo antibiótico diferente; luego de la erradicación del Hp se hace biopsia a las 12 semanas para ver respuesta histológica (grado de regresión 0 a 5); si hay cambios hacia la mejoría se harán controles con biopsias bimestrales; si no se observa regresión, el paciente va a cirugía o a quimioterapia. Al paciente que no responde a la quimioterapia o recae, se le practica cirugía. Cuando los bordes quirúrgicos son positivos, se efectúa radioterapia.

Los pacientes con diagnóstico de LMAG serán tratados con quimioterapia, si después del tratamiento quimioterápico se detectan focos de LMBG con Hp positivo, se hará tratamiento para Hp (Diagrama 3).

Los pacientes que por su morfología e inmunohistoquímica presentan linfoma gástrico no asociado a la mucosa, recibirán quimioterapia.

**Diagrama 3.** Protocolo de manejo para el diagnóstico del linfoma gástrico.



## RESULTADOS

Se revisaron 27 pacientes tratados en el INC desde 1990 hasta 1995 con diagnóstico de linfoma gástrico primario; la edad osciló entre 25 y 69 años con un promedio de 52.6 años; hubo predominio de hombres (62.5%). La duración de los síntomas (Tabla 1) fue de 1 mes a 6 años antes de consultar, y de menos de 6 meses, 61.5%.

Los síntomas B se presentaron así: pérdida de peso 44%, fiebre 12%, sudoración nocturna 8%.

**Tabla 1.** Síntomas de presentación del linfoma gástrico.

Síntomas	%
Epigastralgia	80
Dispepsia	28
Hemorragia e la vía digestiva alta	28
Anorexia	16
Vómito	16
Masa abdominal	8
Escalofrío	4
Disfagia	4
Síndrome de mala evacuación gástrica	4

Al examen físico sólo hubo una paciente con masa palpable en el epigastrio; no hubo hepatoesplenomegalia ni adenopatías palpables.

El 77% de los pacientes presentaba compromiso sólo de la pared gástrica (E-I), y en el 23% había compromiso perigástrico (E-II); no se presentaron pacientes en Estados III ni IV.

Los casos de célula grande difusa, probablemente corresponden a MALT de grado alto (Tabla 2).

Presencia de *Helicobacter pylori*, 85% en las placas histológicas revisadas de LMBG.

**Tabla 2.** Histología del linfoma gástrico.

Características	E-I		E-II	
	Núm.	%	Núm.	%
Grado bajo	13	48	3	12
Grado mixto			1	4
Célula grande difusa	6	25	3	12
No clasificado:	1			

Los hallazgos endoscópicos mostraron un compromiso amplio de la mucosa gástrica (más de una región anatómica en el 58%) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Localización del linfoma en el cuerpo gástrico.

Localización	Núm.
Cardiofúndica	0
Corporal	7
Antral	6
Fondocorporal	7
Corporoantral	7

Las lesiones son casi siempre difusas con engrosamiento de pliegues, úlceras múltiples y nódulos (Tabla 4).

**Tabla 4.** Hallazgos endoscópicos en el linfoma gástrico.

Hallazgos	%
Engrosamiento de pliegues	32
Úlcera con infiltración difusa	28
Úlceraciones y nódulos	24
Úlceras múltiples	20
Masa ulcerada	12
Infiltración difusa	4

El 32% de los pacientes presentó LDH elevado al ingreso; en ningún paciente hubo compromiso de la médula ósea.

El estudio radiológico del tórax fue normal en todos los casos: la ecografía abdominal se realizó en el 50% de los pacientes, y en todos fue normal; la tomografía abdominal se realizó en el 26% de los pacientes, el 12% presentó adenopatías en el retroperitoneo y el 4%, masa gástrica.

De los 27 pacientes con diagnóstico de linfoma gástrico, 18 recibieron inicialmente quimioterapia (CHOP 6 ciclos) con el esquema ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; de ellos, 6 presentaron persistencia de la enfermedad; 7 remisión completa; 4 presentaron recidiva local a los 6, 7, 14 y 18 meses, y 1 presentó compromiso pulmonar a los 28 meses; 7 recibieron radioterapia 2.400 CG complementaria a la quimioterapia; 3 murieron por progresión de la enfermedad; 1 solo paciente no terminó la quimioterapia y presentó úlcera penetrada que requirió cirugía.

En resumen, los pacientes que recibieron quimioterapia presentaron: el 39%, remisión completa; sin respuesta, el

33%; recidiva local, el 22%; compromiso a distancia, el 6%; y la mortalidad fue del 17%. El seguimiento se realizó entre 11 y 48 meses.

El tratamiento quirúrgico se practicó inicialmente en 6 pacientes (en 3, gastrectomía total en 3, subtotal y en otros 3, cirugía posquimioterapia (en 2 gastrectomía total y 1 subtotal); no hubo mortalidad operatoria. El seguimiento se realizó de 5 a 60 meses sin recidiva. De este grupo, 1 paciente presentó gastritis severa por reflujo alcalino luego de una reconstrucción tipo Birtoh II que requirió conversión a Y de Roux; 1 paciente falleció a los 6 meses de la cirugía por causas diferentes a su enfermedad de base.

Se trataron 2 pacientes de sexo masculino, de 35 y 42 años de edad, con diagnóstico de linfoma gástrico (LMBG) e infección por Hp, con hallazgos endoscópicos como engrosamiento difuso de los pliegues gástricos, y 1 con histología sugestiva de linfoma gástrico con úlcera de 4 cm e infiltración local en la curvatura menor del cuerpo gástrico; la tomografía y la ecografía abdominales mostraron solamente enfermedad localizada en la pared gástrica (E-I); recibieron tratamiento para erradicar el Hp (triconjugado con 2 antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones) durante 15 días; presentaron regresión total del linfoma tanto morfológica como histológicamente en la endoscopia a los 3 meses de tratamiento. Se realizó inmunohistoquímica en uno de los pacientes, que confirmó su carácter neoplásico (monoclonalidad). No han presentado recaída después de un seguimiento endoscópico con biopsias, en 6, 12 y 15 meses.

## DISCUSION

Del 10 al 40% de los linfomas se origina en sitios extranodales. Los linfomas no Hodgkin del tracto gastrointestinal (TGI) probablemente se derivan de los linfocitos mucosos y representan el mayor grupo (52%) de todos los linfomas extranodales. En el estómago se origina del 24 al 50% de los casos. En el intestino delgado el 10%, en el colon y el recto, el 7% y en el anillo de Waldeger, cerca del 11%. El compromiso del TGI, secundario al curso de linfomas nodales o leucemias linfocíticas, ocurre en el 15 al 46% (1). El linfoma gástrico es una enfermedad de la sexta y séptima décadas de la vida pero un incrementado número de casos está siendo descrito en pacientes jóvenes (2, 3). Es más frecuente en hombres 2.1:1, y 7% de las neoplasias gástricas son linfomas primarios (4, 5).

Aunque, la mayoría de linfomas gástricos derivan del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) y su comportamiento es similar a los linfomas MALT de otras localizaciones, su etiología es diferente, ya que en el estómago está ausente normalmente el tejido linfoide asociado a la mucosa; éste se adquiere después de alguna situación inflamatoria tal como la infección por Hp (6, 7). La incidencia de infección por Hp en pacientes con linfoma MALT es del 92%, similar a otras condiciones en las cuales este organismo ha sido implicado (56 a 96% de pa-

cientes con úlcera gástrica y 19 a 80% con cáncer gástrico), pero es sustancialmente más alta (50 a 60%) que en la población general (4, 5). La predominancia de Hp asociado a gastritis por un lado y la rareza del linfoma gástrico por otro, inducen a aceptar que hay cofactores involucrados en el fenómeno.

El éxito en la regresión del linfoma MALT con la erradicación del Hp, sugiere que es una respuesta inmunológica a la infección crónica y que el tratamiento antibiótico puede ser el primer paso en el control de esta patología (6).

La infección por *Helicobacter pylori* afecta aproximadamente la mitad de la población mundial; está asociada a bajas condiciones económicas, hacinamiento y pobre higiene (8). La mucosa gástrica normal sólo contiene escasos linfocitos tipo T; la infección por Hp generalmente desde la infancia, se hace crónica alterando los procesos fisiológicos e inmunológicos del estómago y estableciendo un medio en el cual puede ocurrir la proliferación celular y el daño oxidativo del DNA. Los folículos linfoides con centros germinales se desarrollan en la profundidad de la lámina propia y hay aumento del número de plasmocitos. Las diferencias en la respuesta pueden relacionarse a factores del huésped (edad de la infección o factores genéticos o inmunológicos); a variación entre cepas (producción de citotoxinas) o a factores ambientales o dietéticos (nutricionales, virus).

Por influencia de algunos de estos factores que no conocemos a fondo, un paciente puede no sólo hacer una gastritis crónica, sino presentar poblaciones de células B monoclonales con morfología distintiva que invaden y destruyen el epitelio glandular gástrico (linfoma MALT gástrico) (8) (Figs. 1 y 2).

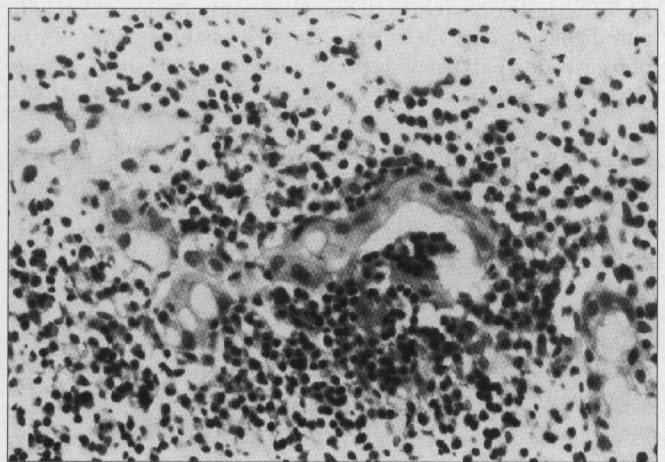
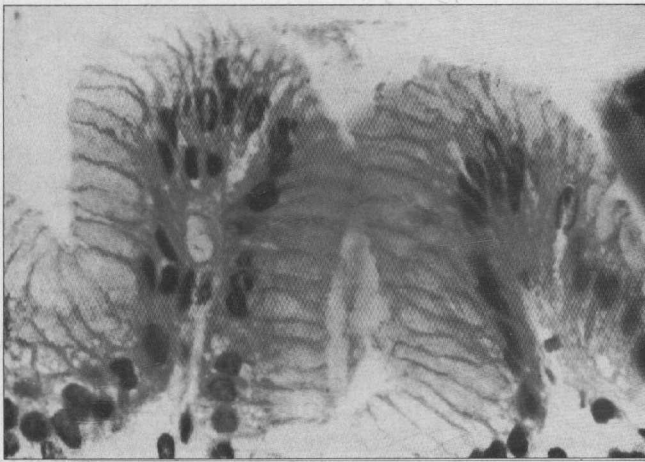


Fig. 1. Linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado; lesión linfo-epitelial (400x).

En la gastritis crónica, causada por la presencia del Hp, se acumulan linfocitos en la submucosa que van penetrando gradualmente (gastritis linfocítica); con la erradicación de



**Fig. 2.** Presencia del *Helicobacter pylori* en la zona de gastritis del caso anterior (1.000x).

este microorganismo, la inflamación crónica disminuye y la densidad de los linfocitos submucosos, declina en un período de 6 a 12 meses (9, 10).

El estado proliferativo de las células B persistente causado por el Hp en la mucosa gástrica permitiría que mutaciones endógenas en ellas puedan inducir lesiones genéticas que se acumulan y generan transformación neoplásica. En el linfoma MALT gástrico la presencia de ciertas cepas de Hp promueven crecimiento de las células B activadas, a través de células T (que liberan citoquinas incluyendo la IL2) y no por acción directa sobre ellas. Por lo tanto, esta neoplasia representa un modelo de estimulación antigénica relacionada al Hp con linfoproliferación y linfomatogénesis (11-17).

El linfoma MALT de bajo grado (LMBG) es dependiente del estímulo antigénico por el Hp para su desarrollo y persistencia. Se ha postulado que la gran mayoría de los linfomas MALT de alto grado (LMAG) provienen del LMBG que permanecieron asintomáticos por mucho tiempo; basados en la fuerte asociación entre infección de Hp

y posterior desarrollo de linfoma subgrupo de alto grado, y en el frecuente hallazgo de zonas de bajo y alto grado en el mismo paciente. Al tomar el linfoma características de alto grado (célula grande) avanza en forma más agresiva e independiente del estímulo antigénico por el Hp (posiblemente adquiere una lesión genética que suspende la dependencia al Hp para su proliferación) (Diagrama 4).

El linfoma tipo MALT pertenece según la clasificación del grupo de estudio internacional de linfoma (1994) a los **linfomas de células B de la zona marginal** (18). La zona marginal es una estructura bien definida del bazo de los mamíferos. Se caracteriza morfológicamente por presencia de células similares a centrocitos (linfocitos pequeños del centro germinal y B monocitoides, acompañadas de linfocitos pequeños, células plasmáticas y folículos linfoides reactivos. En las lesiones linfoepiteliales las células plasmáticas están distribuidas en la zona subepitelial o interfolicular. Estas neoplasias son monoclonales en más del 40% de los casos (18), y se consideran como linfomas multifocales (19, 20).

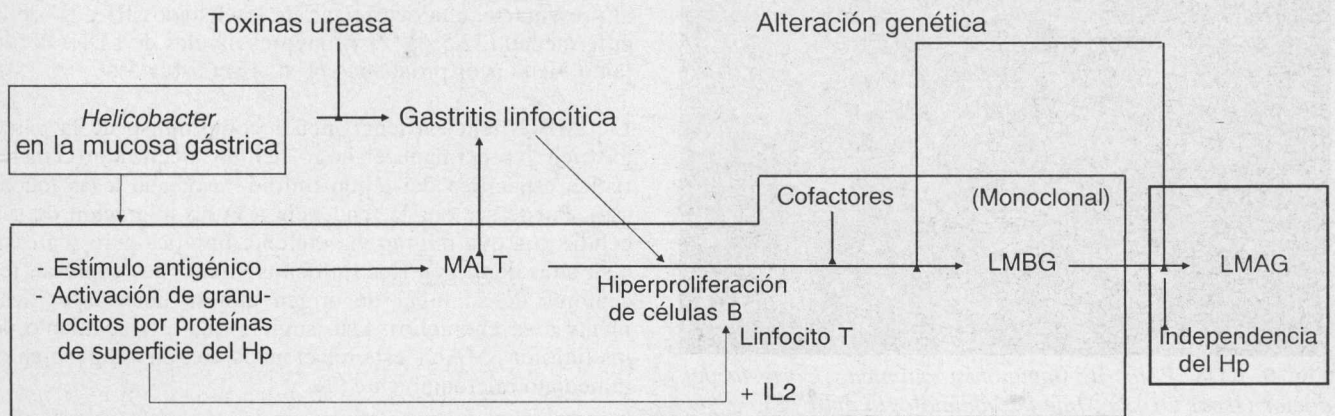
**Inmunofenotipo**

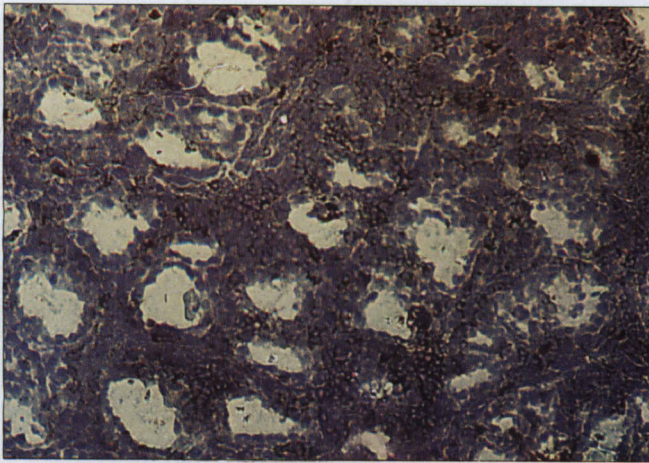
Las células tumorales expresan: a) SIg (inmunoglobulina de superficie) (M > G o A) falta IgD; b) cerca del 40% son Clg positivo (inmunoglobulina citoplasmática); c) antígenos asociados a células B (CD 19, 20, 22, 79a); d) tumorales CD5-, CD10-, CD23-, CD43-/+ , CD11c+/- (5, 18, 21). A diferencia de los linfomas de células del manto y linfocíticas pequeñas nodales, los linfomas MALT presentan CD5- y sin reordenamiento para gen bcl; y difieren de los linfomas foliculares y de células clivadas, pequeñas, difusas en que son CD10- y no exhiben reordenamiento del protooncogen bcl-2 (Figs. 3, 4, 5, y 6 que muestran la técnica de inmunoperoxidasa con anticuerpos monoclonales para antígenos de superficie de tejido linfoide gástrico).

CD2: Se expresa temprano en la diferenciación de linfocitos T.

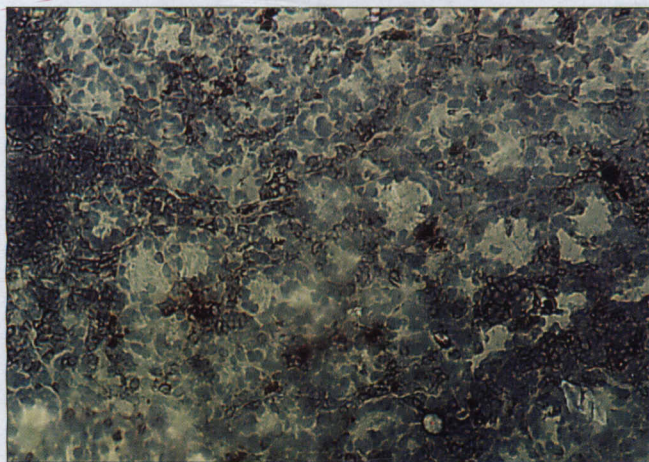
CD3: Antígeno de superficie de linfocitos T.

**Diagrama 4.** Hipótesis de la génesis del linfoma gástrico MALT.

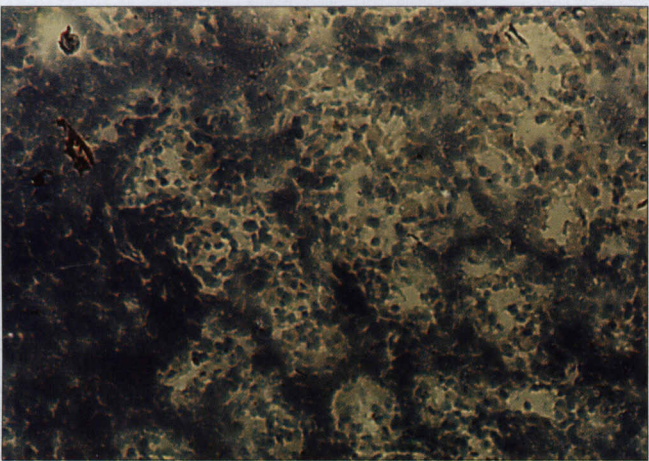




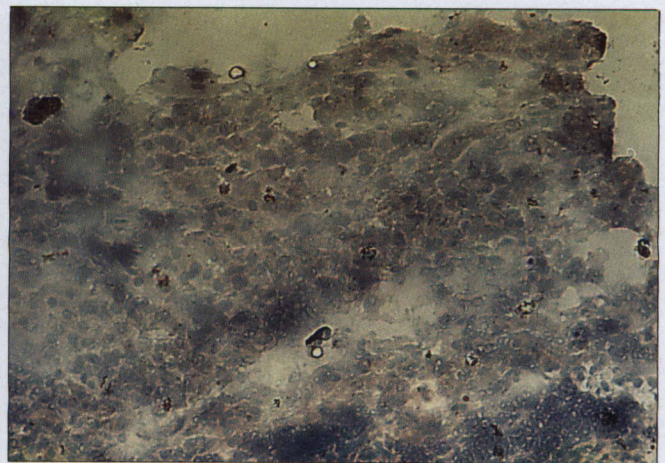
**Fig. 3.** CD2. Fotos de inmunohistoquímica. (Cortesía del doctor Oscar Orozco, Jefe de Inmunología del INC).



**Fig. 4.** CD3. Fotos de inmunohistoquímica. (Cortesía del doctor Oscar Orozco, Jefe de Inmunología del INC).



**Fig. 5.** CD8. Fotos de inmunohistoquímica. (Cortesía del doctor Oscar Orozco, Jefe de Inmunología del INC).



**Fig. 6.** CD19. Fotos de inmunohistoquímica. (Cortesía del doctor Oscar Orozco, Jefe de Inmunología del INC).

CD8: Antígeno supresor-citotóxico de células T.

CD19: Antígeno de superficie marcador de linfocitos B.

Los linfomas nodales que pueden comprometer áreas extranodales son, el linfoma linfocítico pequeño, el inmunocitoma, el linfoma de células del manto centro-folicular y, principalmente, el linfoma de células B, grande difuso (22).

La restricción de cadenas livianas confirma la monoclonalidad. Se ha informado asociada a algunas alteraciones genéticas, por ejemplo, la trisomía 3, hasta en más del 50% (7).

El linfoma gástrico MALT puede ser clasificado en dos grupos: de bajo y de alto grado. El de bajo grado ocurre silente sin síntomas específicos, ni hallazgos a la exploración ni en el laboratorio, con un patrón gástrico infiltrante/ulceroso; y una enfermedad limitada a Estados I ó II (87%) (6).

El alto grado proviene de la transformación blástica del componente de bajo grado, y tiene un comportamiento más agresivo. Algunos autores han encontrado mayor incidencia en mujeres, alta frecuencia de síntomas B, linfadenopatía palpable, hepatomegalia y masa abdominal al presentarse, alta ocurrencia de los Estados III y IV de la enfermedad (32.5%) (2) y mayores niveles de LDH. Por tanto, tiene peor pronóstico (1, 6, 18) (Tabla 5).

El LMBG tiende a tener menor compromiso de la pared gástrica y a permanecer largo tiempo localizado (característica específica del tejido linfoide asociado a las mucosas). Puede ser por la tendencia a la no migración de sus células o a que migran vía eferente linfática pero regresan a su sitio de origen (los linfocitos circulantes expresan receptores de su lugar de origen que se unen específicamente a su endotelio). Esto sugiere que el crecimiento de los linfomas MALT está relacionado con un antígeno en el inmediato microambiente (2).

**Tabla 5.** Características diferenciales del linfoma MALT de bajo y alto grado.

Bajo grado	Alto grado
Hombres	Hombre = Mujer
Asintomático	Síntomas B
Examen físico normal	Lifadenopatía hepatoesplenomegalia
Infiltrante	Masa
Dependencia del Hp	Independiente del Hp
E-I-II, 88% E-III-IV, 12%	E-I-II, 70% E-III-IV, 30%
Tamaño tumoral, 5.7+3.8	9+0.8
Compromiso de la serosa, 33%	80%
Compromiso linfático, 26%	65%
Organos adyacentes, 0%	20%

Se describe un tipo mixto (bajo/alto grado) con comportamiento similar al de bajo grado.

Existe un subtipo de linfoma de compromiso nodal llamado linfoma de células B monocitoide (18), semejante al tipo MALT.

El compromiso ganglionar para el MALT de bajo grado (Estado E-II alcanza el 20 a 30%, y para el de alto grado, el 44 a 65%.

Según su Estado, el linfoma primario MALT del TGI (1, 2), presenta las siguientes características:

E-I:	Localizado en uno o más sitios del TGI a un solo lado del diafragma
E- II:	Confinado a la mucosa y submucosa
E-I2:	Más allá de la submucosa
E-II:	Infiltración linfática
E-III:	Ganglios linfáticos regionales
E-II 2:	Ganglios linfáticos más allá de los regionales
E-III:	Compromiso a ambos lados del diafragma
E-IV:	Compromiso difuso.

En los MALT de bajo grado, los Estados I y II se encuentran hasta en el 86%; llama la atención que el MALT de alto grado presenta un gran porcentaje de Estados I y II (69%) (6) (Tabla 6).

**Tabla 6.** Porcentajes de los linfomas gástricos tipo MALT, según su grado y Estado.

Grado	Estado		
	I	II	III-IV
Bajo	63-80%	20-30%	13%
Mixto	56-60%	30-44%	
Alto	36-50%	44-65%	30%

Los linfomas de bajo grado extranodales sin considerar su subclasificación tienen una enfermedad generalmente localizada (E-I). En contraste, pacientes con histología similar de linfomas de bajo grado nodales, usualmente tienen enfermedad diseminada (E-IV). El compromiso de médula ósea en linfomas MALT es del 5 al 10% a diferencia de los linfomas nodales que generalmente la comprometen (20).

El linfoma MALT gástrico es de mejor pronóstico cuando tiene localización corporal (más reseccables), los menores de 5 cm de diámetro, y el E-I comparado con E-II (4, 23, 24). Los linfomas que provienen del intestino se asocian a peor pronóstico.

Los LMBG son frecuentemente E-I (6).

La presencia de folículos linfoides es característica de fases tempranas del tumor; por lo tanto, es de buen pronóstico (23).

En general los factores que empeoran el pronóstico del linfoma de células pequeñas no foliculares son idénticos a aquellos descritos en otros subtipos de linfomas: estado clínico avanzado, pobre estado funcional, gran masa tumoral (> 10 cm) y niveles elevados de deshidrogenasa láctica o de B2 microglobulina (23, 25, 26).

El factor pronóstico crítico es el Estadio, más que el grado histológico.

De las neoplasias de células B de bajo grado, el linfoma MALT es el de comportamiento más benigno por su tendencia a permanecer localizado, escaso compromiso de médula ósea, baja progresión histológica y, usualmente, respuesta al tratamiento local (25); sin embargo, su diseminación ocurre por encima del 30% de los casos, frecuentemente en sitios extranodales, con largos intervalos libres de enfermedad (18). Las recaídas en sitios extranodales distantes responden al tratamiento local.

Los LMBG pueden ser difíciles de distinguir de infiltrados inflamatorios benignos en las biopsias endoscópicas (10). Los infiltrados linfoides densos o lesiones linfocitales prominentes, citología atípica moderada o cuerpos de Dutcher, son altamente sugestivos y pueden ser un diagnóstico de linfoma (10). La inmunohistoquímica y el análisis del DNA muestran restricción de cadenas livianas y



proliferación monoclonal de las células B que hacen diagnóstico de linfoma. (Mediante estos métodos dejamos de utilizar el término ambiguo de pseudolinfoma) (27, 28) (Tablas 7 y 8).

**Tabla 7.** Diferencias morfológicas entre linfoma e infiltrado linfoide.

Linfoma	Ambos	Infiltrado linfoide benigno
Lesiones linfoepiteliales	Centros germinales*	Inflamación aguda
Pseudo inclusiones		
Intranucleares prominentes	Abscesos crípticos	Infiltrado polimorfo.
(Cuerpos de Dutcher)	Atipia epitelial reactiva	
Atipias citológicas moderadas numerosas (células como centrocitos).	Invasión a la <i>muscularis mucosae</i> **	
Infiltrado monomorfo	Infiltrado linfoide denso**	
	Ulceración, atipia citológica leve	

\* Mayor presencia en infiltrados linfoides.

\*\* Significativamente más frecuente en el linfoma.

**Tabla 8.** Diferencias inmunohistoquímicas entre linfoma e infiltrado linfoide.

Linfoma	Infiltrado linfoide benigno
(Monoclonalidad)	No hay restricción de cadenas livianas. Se expresa una relación normal de kappa: lambda, de 2 a 1.
Inmunoperoxidasa para inmunoglobulina monotípica-expresión kappa o lambda (cadenas livianas)	
CD20+, CD5-, CD10-	
Reacción en cadena polimerasa (cadenas pesadas).	

El linfoma MALT también se puede localizar en la órbita, pulmón, parótida, amígdala, tiroides, seno, piel, tejidos blandos (7), riñón, próstata, vesícula, cervicouterino (12, 29), y puede afectar raramente médula ósea, bazo, pleura y se han detectado células de linfoma circulantes (26); también se han informado linfomas tipo MALT con compro-

miso en varios sitios del tracto gastrointestinal (hasta en un 25% de los pacientes) (26).

Ha sido publicada una alta incidencia de adenocarcinoma coexistente o posterior al linfoma gástrico; El Hp es un cofactor común en ambas patologías (30).

Los síntomas más importantes del linfoma gástrico primario son en orden de frecuencia: epigastralgia, pérdida de peso, vómito, sangrado y anemia, anorexia y disfagia (14, 17); la perforación es una complicación rara (20).

Al examen físico puede encontrarse: ganglios linfáticos palpables, masa palpable, hepatomegalia y esplenomegalia.

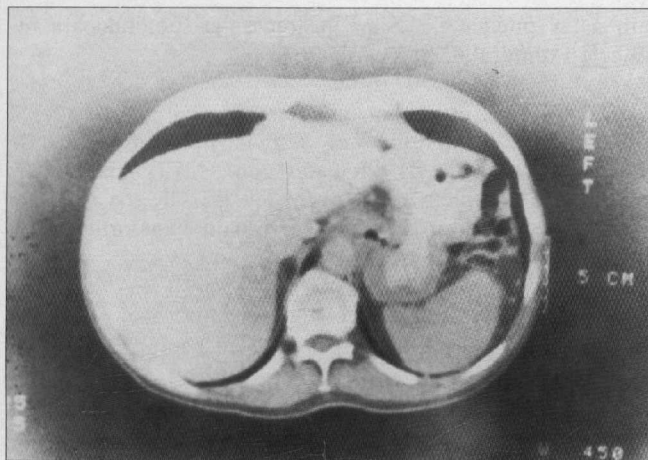
El estudio con Rx de las vías digestivas muestra compromiso generalmente extenso de la pared gástrica que puede simular una linitis plástica, engrosamiento de pliegues, infiltración antroduodenal (pseudo-Bilroth I), ulceraciones y nódulos múltiples. (Es más común el compromiso duodenal que en el adenocarcinoma). (Figs 7, 8, 9 y 10). Los hallazgos endoscópicos de linfoma gástrico son de dos tipos: 1. Tipo exofítico: ulceración y tumor, generalmente más avanzado. 2. Tipo infiltrativo plano: infiltración difusa, engrosamiento de pliegues y erosiones superficiales; es más difícil su diagnóstico inicial.



**Fig. 7.** Masa subcardial e infiltración difusa, en un paciente con LMAG.

Debido a su localización submucosa, el diagnóstico endoscópico puede necesitar varias sesiones de biopsias. La biopsia por endoscopia hace el diagnóstico correcto hasta en el 98.5%. En el grupo de Coletti y cols, el diagnóstico es correcto en el 93% de los cánceres gástricos y en el 84% de los linfomas (3).

La ultrasonografía endoscópica hace el diagnóstico correcto en el 97% de los casos; la invasión del tumor, en el 92% (96% para T1, 67% para T2, 100% para T3, 80% para T4) (18). La sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica de ganglios linfáticos metastásicos es del 100,



**Fig. 8.** Engrosamiento e irregularidad de las paredes gástricas (hasta 20 mm) en una tomografía abdominal (LMA).



**Fig. 10.** Infiltración antroduodenal (LMBG).



**Fig. 9.** Discreto ensanchamiento de pliegues gástricos en el cuerpo y fondo hacia la curvatura mayor (LMBG).

80 y 83%, respectivamente (19); tiene dos limitaciones diagnósticas: subestima la extensión de la superficie tumoral en el 37.5% de los casos y no puede ser usada adecuadamente para determinar la magnitud de la resección gástrica, y es normal en lesiones gástricas muy superficiales (3, 31).

En las series recolectadas por Roshch , en un total de 44 casos, la eficacia en la estadificación del linfoma gástrico

para el tumor (T) fue del 93% y para los ganglios (N), del 68%; se debe tener en cuenta que sólo detecta ganglios linfáticos perigástricos; por lo tanto, se debe complementar el estudio con tomografía y ecografía (32).

## TRATAMIENTO

### 1. Control del *Helicobacter pylori*

En vista de la dependencia del LMBG al estímulo antigénico por el Hp, se ha revertido histológicamente este linfoma erradicando con antibióticos el Hp (33-38). Wotherspoon A C, y cols, trataron 7 pacientes con linfoma MALT de bajo grado, erradicando el Hp con la combinación de ampicilina, metronidazol, bismuto u omeprazol y observaron los cambios histológicos mensualmente (graduando estos cambios de 0=Normal, hasta 5=Presencia de linfoma); hubo remisión histológica en todos los casos con un seguimiento hasta de 20 meses; sin embargo, un paciente permanece con población clonal detectable con técnicas moleculares después de 9 meses; todos los pacientes presentaban signos endoscópicos de un linfoma superficial (39, 40); Horstman y cols, informan 1 caso de LMBG asociado al Hp tratado con éxito con ampicilina-omeprazol que presenta recaída a los 6 meses con presencia nuevamente del Hp (posiblemente no fue erradicado completamente) (41).

Blecker y cols, trataron 1 paciente de 14 años con LMBG, con amoxicilina, bismuto y metronidazol aunque continuaron con tratamiento antibiótico de mantenimiento hasta por 1 año; el seguimiento subsiguiente por 7 años no ha mostrado recaída ni reinfección por Hp (36); Weber y cols, trataron 1 paciente con LMBG con antibióticos y omeprazol; a pesar de que la apariencia endoscópica era de una lesión de 10 cm con ulceración y ganglios y aunque el paciente tenía hematemesis y pérdida de peso, hubo desaparición de la lesión con un seguimiento hasta de 9 meses, sin recaída.

En pacientes con LMBG se aconseja tomar más de 20 biopsias gástricas ("mapeo" gástrico) en busca de focos de

alto grado (más frecuentes si hay masa) para evitar el tratamiento inicial solamente para Hp (34).

La resolución completa del cuadro histológico del LMBG luego del tratamiento para Hp es generalmente lenta y progresiva (2 a 36 semanas) (16); Boot y cols, siguieron 5 pacientes con LMAG luego de tratamiento con quimioterapia, radioterapia o cirugía, y encontraron un componente de bajo grado, residual o por recaída, sugiriendo que el tratamiento para Hp puede ser complementario en la terapia del LMAG para tratar el componente acompañante de bajo grado (42).

Bayerdorffer y cols, trataron 33 pacientes con diagnóstico de LMBG con omeprazol y amoxicilina; 70% presentaron regresión completa, 12% regresión parcial y 18% no respondieron al tratamiento para Hp; a la mayoría de los que no respondieron, se les encontraron en la pieza quirúrgica transición a LMAG en la pared gástrica y en los ganglios linfáticos perigástricos; en 1 caso se trataba de un linfoma de alto grado de células T. El seguimiento fue en promedio de 1 año (35).

Maurer y cols, trataron 1 paciente con LMBG, sin demostrar la presencia de Hp, con tratamiento antibiótico; las biopsias fueron libres de tumor después de 4 meses (43).

## 2. Cirugía, Quimioterapia o Radioterapia

Siempre ha existido gran controversia en establecer cuál es el tratamiento ideal del linfoma gástrico, las recomendaciones están basadas en estudios retrospectivos, sin una adecuada clasificación del linfoma, desconociendo el concepto MALT y sus grados o sin establecer diferencia del linfoma gástrico con los linfomas intestinales (44, 45).

Si sólo tenemos en cuenta los trabajos realizados a partir del concepto MALT y la clasificación internacional del grupo de linfomas (1994) (8, 18, 47), encontraremos algunas sugerencias en cuanto a la terapia.

El LMBG por su tendencia a permanecer localizado en la pared gástrica puede ser curado con tratamiento local; Montalban y cols, aconsejan reservar la cirugía para los pacientes con LMBG que no responden al tratamiento para *Helicobacter* y utilizar la quimioterapia para LMAG (trabajo retrospectivo de varios hospitales) (6). Fischbach y Bohm consideran la cirugía ideal para linfomas de bajo grado en Estados I-II seguida de radioterapia abdominal total, excepto en E-I, en el que no es necesaria; en linfomas de alto grado, en Estados I y II, inicialmente se efectúa cirugía seguida por quimioterapia (CHOP) en todos los casos; radioterapia adicional si el tumor no es totalmente reseado. Los Estados III y IV son tratados con quimioterapia (48).

El linfoma gástrico de bajo grado localizado en la mucosa y submucosa es usualmente curado con gastrectomía subtotal o radioterapia; aquellos con compromiso más extenso o de alto grado, requieren radioterapia o quimioterapia o

ambas, y pueden necesitar gastrectomía subtotal para reducción tumoral (22).

Hammel y col, utilizaron monoterapia oral con un agente alquilante (ciclofosfamida o clorambucil) por un período de 12 a 24 meses, en 24 pacientes con LMBG gástricos, y obtuvieron completa remisión en el 75% de los casos; 5 pacientes recayeron (21%) y 1 presentó transformación a alto grado.

El Hp estuvo presente en el 84% de los casos y no fue tratado.

La monoquimioterapia con un agente alquilante se presenta como una adecuada segunda opción de tratamiento (49).

No es claro aún el beneficio de la radioterapia en estados tempranos como único tratamiento; se utiliza más como terapia complementaria en casos seleccionados (48).

La sobrevida a 5 años después de gastrectomía para pacientes con linfoma gástrico localizado, es de 85 a 95%. La cirugía tiene una mortalidad perioperatoria cercana al 7% (0-16%).

## CONCLUSIONES

El Hp por estímulo antigénico origina tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica y un estado de hiperproliferación celular persistente que permite, por acción de otros cofactores, alteraciones genéticas que convierten ese tejido linfoide en neoplásico dando origen al LMBG; es el verdadero linfoma gástrico primario y su incidencia está aumentando principalmente en jóvenes.

El LMBG es el más frecuente en nuestro medio y generalmente se encuentra localizado en la pared gástrica 77%; se relaciona con el hallazgo positivo para Hp (85%).

En la endoscopia predomina un compromiso de más de una región anatómica (58%) con engrosamiento de pliegues, ulceraciones, infiltración difusa y ganglios linfáticos.

En los 27 pacientes revisados no hubo infiltración de médula ósea y, en casi todos, el examen físico fue normal. De los pacientes que recibieron quimioterapia y/o radioterapia, no hubo remisión en el 33% y la recidiva local fue del 22%. Los pacientes llevados a cirugía presentaron una remisión completa.

Dos pacientes con diagnóstico histológico del linfoma gástrico (LMBG) y 1 con histología sugestiva de linfoma gástrico E-I con Hp positivo, recibieron tratamiento para erradicar el Hp durante 15 días, con regresión total de las lesiones tanto morfológica como histológicamente. Seguimiento endoscópico y biopsias bimestrales por 6 a 15 meses, sin mostrar recidiva; por lo tanto, no han requerido otras terapias más agresivas para el control de su enfermedad.

Este trabajo nos muestra el comportamiento de nuestros pacientes con linfoma gástrico, y cómo el Hp definitivamente tiene un papel muy importante en la patogenia de esta enfermedad que cambia radicalmente el enfoque del tratamiento.

Hay fuertes evidencias de que el LMBG progresa a LMAG y en ese momento se hace independiente del estímulo antigénico del Hp que lo sostiene.

El LMAG tiene mayor propensión a diseminarse (E-III y IV, 30%).

Gracias al desarrollo de la inmunofenotipificación podemos diferenciar con más acierto los infiltrados linfoides benignos del LMBG y principalmente con la restricción de cadenas livianas (Tablas 7 y 8).

El linfoma gástrico es de buen pronóstico si es tipo LMBG de localización corpoantral, con menos de 5 cm, con presencia de folículos linfoides, sin síntomas B, sin masa, LDH y B2 microglobulina normales.

El linfoma MALT es multifocal, puede ser sincrónico (hasta en el 25%).

Un paciente con endoscopia sugestiva de linfoma debe tener biopsia para determinar Hp, inmunofenotipificación, histología y, si es posible, estudio citogénico (Diagrama 3).

La ecoendoscopia ayuda a la estadificación de la lesión aunque su eficacia diagnóstica para ganglios no es la ideal y no permite adecuada determinación de la extensión tumoral.

Presentamos amplia evidencia de la regresión del LMBG al tratamiento para la erradicación del Hp y consideramos que debe incluirse como primera opción de tratamiento en el estado E-I que es el más frecuente, siguiendo muy de cerca los cambios histológicos y la expresión inmunofenotípica (la expresión de la monoclonalidad puede desaparecer en desaparecer luego de la regresión histológica).

Para el tratamiento del Hp se debe utilizar un esquema con una tasa de erradicación del 90%, generalmente un triconjugado.

Los tumores de más de 10 cm pueden responder a la erradicación del Hp; la no respuesta puede tener relación con focos de alto grado no diagnosticados. Algunos sugieren dar tratamiento para Hp en el LMBG, así no se demuestre el *Helicobacter*.

Aunque 1 paciente con LMBG tratado con erradicación del Hp no ha presentado recaída durante 7 años, la ma-

yoría de los estudios con esta terapia incluyen pocos pacientes y el seguimiento es corto; por lo tanto, se debe evaluar muy de cerca y prospectivamente la eficacia de este tratamiento a largo plazo.

Se sugiere la cirugía con o sin radioterapia como tratamiento en el LMBG que no responde a la erradicación del Hp; sin embargo, también se ha utilizado la quimioterapia incluso como monoterapia (alquilantes) con cierto porcentaje de recaídas pero con buena supervivencia. La quimioterapia está mejor indicada con o sin cirugía en el LMAG y como única alternativa en los Estados III y IV de cualquier grado.

Los verdaderos lineamientos en el tratamiento del linfoma gástrico se están estableciendo, por lo que se plantea un protocolo de manejo que contemple las diferentes alternativas actuales.

### ABSTRACT

*We have reviewed a series of 27 patients with the diagnosis of primary lymphoma of the stomach that were admitted to the National Cancer Institute, Bogotá, Colombia, in the period 1990-1995. Ages ranged between 25 and 69 years (X 52.6 years), there was a male predominance (62.5%), and the duration of symptoms varied from 1 month to 6 years, with 61.5% exhibiting symptoms for less than 6 months. A-symptoms (most frequent) were: epigastric pain, 80%; dyspepsia, 28%; upper digestive hemorrhage, 28%; anorexia, 16%; vomiting, 16%. B-symptoms were: weight loss, 44%; fever, 12%; night sweating, 8%.*

*Seventy seven percent of the patients exhibited infiltration confined to the gastric wall, Stage I (S-I), and 23% exhibited perigastric lymph node involvement (S-II). There were no patients in Stages III or IV.*


*The most frequent tumor was the lymphoma originating in the lymphatic tissue associated with the mucosa (MALT), of low grade (LMBG) (60%), that is generally encountered in Stage I (81%), and which is associated with *Helicobacter pylori* in 85% of cases. Endoscopic findings included gastric lesions frequently of diffuse type (more than one anatomic region in 58%), with thickening of the rugae, 32%; ulcer with diffuse infiltration, 28%; multiple ulcerations and nodules, 24%. None of the patients developed bone marrow involvement.*

*Eighteen patients received chemotherapy, with complete response in 39%, no response in 33%, local recurrence in 22%, and 17% mortality (follow-up of 11 to 48 months).*

## REFERENCIAS

1. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P: Gastrointestinal Malignant Lymphomas of the Mucosa-Associated Lymphoid Tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1628-38
2. Isaacson P, Spencer J: Malignant Lymphoma of mucosa-associated Lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11: 445-62
3. Caletti G, Barbara L: Gastric Lymphoma: Difficult to Diagnose, difficult to stage?. *Endoscopy* 1993; 25: 528-30
4. Dragosics B, Baver P, Radaszkiewicz T: Primary Gastrointestinal non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer* 1985; 55 (5): 1060-73
5. Zukerberg L, Medeiros J, Ferry J, Harris N: Diffuse Low-Grade B-Cell Lymphomas. *Am J Clin Pathol* 1993 Oct; 100 (4): 373-85
6. Montalban C, Castillo J, Abaira V et al: Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid Tissue (malt) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol* 1995; 6: 355-62
7. Wotherspoon A, Ortiz-Hidalgo C, Falzon M, Isaacson P: Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-Cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-6
8. Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L et al: Helicobacter pylori Infection and Gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71
9. Kuipers E, Wyterlinde A, Peña A et al: Long-Term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-8
10. Muller A, Maloney A, Jenkins D et al: Primary gastric lymphoma in clinical practice 1973-1972. *Gut* 1995; 36: 679-83
11. Hussell T, Isaacson P, Crabtree J, Spencer J: The response of Cells from Low-grade B-Cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342: 571-4
12. Brenes F, Ruiz B, Correa P et al: Helicobacter pylori causas Hyperproliferation of the Gastric Epithelium: Pre and post- eradication indices of proliferating Cell Nuclear Antigen. *Am J Gastroenterol* 1993 Nov; 88 (11): 1870-5
13. Probst M, Buer J, Atzpoddien J: Genetic Abnormalities during transition from Helicobacter-pylori-associated gastritis low-grade maltoma. *Lancet* 1995 Mar; 345 (18): 723-4
14. Calvert R, Randerson J, Evans P et al: Genetic abnormalities during transition from Helicobacter pylori associated gastritis to Low-grade Maltoma. *Lancet* 1995 Jan; 345: 26-7
15. Okasaki, Morita M, Yamamoto Y: Gene rearrangements, Helicobacter pylori, and gastric MALT Lymphoma. *Lancet* 1994 Jun; 343: 1636
16. Weber D, Dimopoulos M, Ananda D, Pugh W, Steinbach C: Regression of Gastric Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for Helicobacter pylori. *Gastroenterol* 1994; 107: 1835-8
17. Eidt S, Stolte M, Fisher R: Helicobacter pylori gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 1994; 47: 436-9
18. Harris N, Jaffe E, Stein H et al: A revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms: A proposal from the International lymphoma study group. *Blood* 1994; 84 (5): 1361-92
19. Elenitoba-Johnson K, Medeiros L, Khorsand J, Kind T: Lymphoma of the mucosa-Associated Lymphoid Tissue of the lung. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 341-5
20. Press O, Horning, Vose J: Evaluation and management of the new Lymphoma entities. *Hematology*. Seattle, Washington, 1995
21. Stetler-Stevenson M, Medeiros L, Saffe E: Immunophenotypic methods and findings in the diagnosis of Lymphoproliferative diseases. In: Jaffe E: *Surgical pathology of the Lymph Nodes and related organs*. 2da Ed. Saunders Comp., 1995
22. Aisenberg A: Coherent view of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2656-75
23. Cogliattis S, Schmid U, Schumacher U: Primary B-Cell Gastric Lymphoma: A Clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterol* 1992; 101: 1159-70
24. N-HLPC Project: Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer* 1982; 49: 2112-35
25. Maor M, Maddux B, Osborne B et al: Stages I-E and II-E Non-Hodgkin's Lymphomas of the stomach. *Cancer* 1984; 54: 2330-7
26. Berger F, Sonet F, Salles G et al: Non-follicular Simalla B-Cell Lymphomas. *Blood* 1994; 83 (10): 2829-35
27. Zukerberg L, Ferry J, Southern J, Harris N: Lymphoid Infiltrates of the stomach. *Am J Surg Pathol* 1990; 14 (12): 1087-99
28. Burke J: Extranodal Lymphomas and Lymphoid Hyperplasias. In: Jaffe E: *Surgical Pathology of the Lymph Nodes and Related organs*; 2da. ed. Saunders Comp., 1995
29. Pelstring R, Essel J, Kurtin P et al: Diversity of organ site involvement Among Malignant Lymphomas of mucosa-associated Tissues. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 738-45
30. Kelly S, Geregthy J, Neale G: Helicobacter Pylori, gastric carcinoma, and MALT Lymphoma. *Lancet* 1994 Feb; 343:418
31. Palazzo L, Ryskone, Fourmestreaux A, Rougier Ph et al: Endoscopic Ultrasonography in the local staging of primary gastric Lymphoma. *Endoscopy* 1993; 25: 502-8
32. Rosch T, Classen M: *Gastroenterologic Endosonography*. 1ra Ed. Stuttgart: Thieme Medical Publishers, 1992
33. Mohandas K: Helicobacter pylori and Gastric Lymphoma. *N Engl J Med* 1994 Sep; 15: 746
34. Pescatore P, Heine M, Manegold B: Cure of Gastric Lymphoma with Antibiotics. *Gastroenterol* 1995 Jul; 109 (1): 334-5
35. Bayerdorffer E, Neubaver A, Rudolph B: Regression of Primary gastric Lymphoma of mucosa-associated Lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-4
36. Blecker U, McKeithan Hart J, Kirschner B: Resolution of Helicobacter Pylori-Associated gastric lymphoproliferative disease in a child *Gastroenterol* 1995; 109: 973-7
37. Cammarota G, Montalto M, Tursi A et al: Helicobacter pylori reinfection and rapid relapse of low-grade B-cell gastric Lymphoma. *Lancet* 1995 Jan; 345:192
38. Zaki M, Schubert M: Helicobacter pylori and gastric Lymphoma. *Gastroenterol* 1995 Feb; 102 (2): 610-2
39. Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T et al: Regression of primary Low-grade B-Cell gastric Lymphoma of mucosa-associated Lymphoid tissue Type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993 Sep; 342: 575-7
40. Wotherspoon A, Doglioni C, Boni M et al: Antibiotic Treatment for Low-grade gastric MALT-Lymphoma. *Lancet* 1994 Jun; 343: 1503
41. Hoestmann M, Ertman R, Winkler K: Relapse of MALT Lymphoma associated with Helicobacter pylori after antibiotic treatment. *Lancet* 1994 Apr; 343: 1098-9

42. Boot H, Jong D, Van Heerde P, Taal B: Role of Helicobacter Pylory eradication in high-grade MALT Lymphoma. Lancet 1995 Aug; 346: 439-40
43. Maurer R, Diss T, Caduff B: Low-Grade MALT-Type non-Hodgkin Lymphoma of the Stomach with local recurrence 14 years following resection. Schweiz-Med-Wochenschr 1994 Oct; 124 (40): Abstract
44. Hockey M, Powell J, Crocker J, Fielding J: Primary gastric Lymphoma. Br J Surg 1987 Jun; 74: 483-7
45. Gobbi P, Dionigi P, Barbieri F et al: The role of Surgery in The Multimodal Treatment of Primary Gastric Non-Hodgkin's Lymphomas. Cancer 1990; 65: 2528-36
46. Rosen Ch, Van Heerden J, Martin J: Is an Agressive surgical Approach to the Patient with Gastric Lymphoma Warranted? Ann Surg 1987 Jun; 205 (6): 634-40
47. Isaacson P, Spencer J, Wright D: Classifying Primary Gut Lymphomas. Lancet 1988 Nov; 1148-9
48. Fischbach W, Bohn S: Options in the therapy of gastric Lymphoma. Endoscopy 1993; 25: 531-3
49. Hammel P, Haioun C, Chaymette M T et al: Efficacy of single- Agent chemotherapy in Low-Grade B-Cell Mucosa-associated lymphoid tissue Lymphoma with prominent Gastric expression. J Clin Oncol 1995; 13: 2524-9
50. Marshall B: Treatment Strategies for Helicobacter pylory infection. Gastroenterol Clin North Am 1993 Mar; 22 (1): 183-98



**Correos  
de Colombia**

**Adpostal**

***Estos son nuestros servicios ¡utilícelos!***

• Correo ordinario • Correo certificado •  
Certificado especial • Encomiendas  
aseguradas • Encomiendas contra  
reembolso • Cartas aseguradas • Filatelia •  
Giros • Servicio electrónico burofax •  
Servicio internacional APR/SAL • Servicio  
"Corra" • Respuesta comercial • Tarifa  
postal reducida • Servicios Especiales

**Teléfonos para quejas y reclamos**  
334-03-04 • 341-55-36 Santafé de Bogotá  
Cuenta con nosotros

***Hay que creer en Colombia***

PERMISO DE TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 287 de ADPOSTAL