

Linfoma gástrico primario

Octavio Martínez

El linfoma gástrico primario, entidad relativamente infrecuente, viene aumentando su incidencia como resultado de las mejores técnicas endoscópicas que permiten la toma de suficiente material de biopsia para el diagnóstico histopatológico. El diagnóstico diferencial histológico se hace con el carcinoma gástrico y con el pseudolinfoma gástrico. La clasificación del estadio de la enfermedad es necesaria para planear el tratamiento y valorar el pronóstico. La resección quirúrgica como modalidad terapéutica ha venido siendo reemplazada por esquemas de quimioterapia y radioterapia combinadas con menores ratas de morbimortalidad y mejores tasas de sobrevida.

INTRODUCCION

Son múltiples las impresiones clínicas y terapéuticas que se han promovido en torno al linfoma gástrico primario; es el objetivo de esta revisión intentar saldar algunas diferencias de conceptos respecto a este debatido tema, así como proponer conductas definidas que deban ser tenidas en consideración por los diferentes grupos de oncohematología.

Incidencia y definición

El linfoma gástrico primario, considerado por mucho tiempo una entidad rara que representaba menos de 2% de todas las malignidades primarias del estómago (1,2) ha incrementado su incidencia real a 19%, aumento atribuido a una mayor habilidad en la técnica de endoscopia gástrica que permite obtener mejores especímenes de biopsia (3).

Puesto que 40% de todos los linfomas extrano-

dales ocurren en el abdomen (4) y que 33% de los pacientes con linfoma no Hodgkin en estadios avanzados tienen compromiso gástrico (1, 5), Dawson y col. (4, 6) han categorizado criterios estrictos para considerar un linfoma como primario del tracto gastrointestinal: 1. Ausencia de adenopatía periférica palpable; 2. Hallazgos radiográficos normales, excepto en el sitio comprometido; 3. Recuento de leucocitos y diferencial normales; 4. Determinación por laparotomía que la lesión gastrointestinal es primaria y, 5. Ausencia de compromiso hepático y esplénico. Sin embargo, el uso cada vez más frecuente de métodos no invasores que han mejorado el diagnóstico de linfoma abdominal ha simplificado estas categorías diagnósticas y se acepta que el estómago es el sitio primario de linfoma (3, 7, 8) si hay: 1. Ausencia de adenopatías periféricas al examen clínico inicial o de adenopatía mediastinal en la radiografía torácica u otro examen diagnóstico; 2. Tumor comprometiendo principalmente el estómago, con o sin compromiso secundario de nódulos linfáticos adyacentes u órganos contiguos; 3. Recuento leucocitario inicial normal; 4. Revisión de tejido histológico confirmatorio de compromiso linfomatoso en una porción del estómago.

Estos criterios sirven además para determinar el estadio de la enfermedad, según criterios de Ann Arbor, modificados por Musshoff, a los cuales se refieren Hockey y col. (9, 10) de significado pronóstico para el linfoma gástrico primario; estadio IE: enfermedad limitada al estómago; estadio II IE: extensión a nódulos perigástricos o mesentéricos; estadio II2E: diseminación más distante con compromiso de nódulos paraaórticos. Igual información de estadio y pronóstico puede obtenerse mediante el sistema de clasificación TNM (11,12). Estos sistemas se emplean indistintamente.

Dr. Octavio MartínezB.: Especialista en Medicina Interna y Hematología, Hospital San Jorge, Pereira.

Solicitud de separatas al Dr. Martínez.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

En la mayoría de los pacientes adultos con linfoma gástrico primario, la enfermedad se inicia en promedio a los 60 años, con un rango entre 21 y 82 años; la relación hombre-mujer es de 1.7 a 1 y el cuadro clínico es el de una enfermedad de varios meses de evolución, en promedio cuatro, que se manifiesta por combinación de síntomas y signos inespecíficos como dolor epigástrico (73 a 90%), pérdida de peso (33 a 90%), náuseas y vómito (12 a 60%), anorexia (13 a 30%), disfagia (4%), masa epigástrica (0.7%), sangrado y anemia (8.5%), flatulencia (2.6%), cambios del hábito intestinal (2%), perforación gástrica (2.5 a 14%); las manifestaciones sistémicas como fiebre y sudoración nocturna ocurren en menos de 10% de casos (4, 10).

La localización más frecuente del tumor es el tercio distal del estómago (44%), correspondiéndole al tercio proximal 21% y al cuerpo del estómago 12%; sin embargo, el tumor puede presentarse con invasión de más de una porción gástrica y aun con compromiso global del estómago en 23% de los casos (7,13,14).

Aproximadamente 60 a 70% son clasificados como linfomas de patrón difuso de célula grande y en algunas series 26.6% corresponde al linfoma linfocítico (15, 19); la mayoría son clasificados como linfomas de células B, pero se empieza a describir linfoma gástrico primario de células T en relación directa con el virus humano linfotrofo para células T, tipo I (HTLV-I) (20,21), virus asociado al síndrome leucemia/linfoma del adulto, de células T (22). El linfoma histiocítico puro es excepcional en esta localización y aunque en muchos casos se presentan histiocitos, se trata de células reactivas benignas. Independientemente de su célula de origen, su apariencia macroscópica varía, incluyendo lesiones ulceradas con márgenes levantadas, grandes masas bultosas intramurales, lesiones infiltrativas difusas con hipertrofia de la mucosa y aun pequeñas ulceraciones que pueden perforarse. En la gran mayoría de los casos se compromete el espesor total de la pared gástrica pero puede comprometerse sólo la mucosa o submucosa. Es en este último caso donde el diagnós-

tico endoscópico y por biopsia es difícil, puesto que al desarrollarse el tumor en el tejido linfático submucoso está cubierto por mucosa gástrica normal y la biopsia, a menos que sea tomada en múltiples sitios y a través de toda la mucosa, reportará normalidad (1, 23).

Histológicamente la diferenciación con el carcinoma gástrico no es problema, dado el patrón en que se disponen las células linfomatosas (infiltración linfomatosa masiva, difusa, alrededor de glándulas gástricas intactas sin formar infiltrados celulares cohesivos) y la falta de tinción con colorantes para mucina y queratina; sin embargo, si los especímenes de biopsia son muy pequeños, puede ser necesaria una segunda biopsia y aun la pieza quirúrgica por laparotomía (23). Es aquí donde la habilidad del endoscopista para obtener una buena pieza de biopsia representa la mejor posibilidad diagnóstica no quirúrgica con una certeza de 64 a 90% (24). Persistiría alguna dificultad diagnóstica con el cuadro histológico del pseudolinfoma gástrico, entidad que representa 10 a 15% de todos los tumores linfoides gástricos y aparece en personas con una edad promedio de 50 años con manifestaciones clínicas indistinguibles de las del linfoma gástrico.

La característica patológica del pseudolinfoma gástrico es un infiltrado de 90% de linfocitos pequeños, que obviamente no crea problema con el diagnóstico de linfoma de célula grande pero que hay que diferenciar del linfoma linfocítico, del linfoma de célula pequeña clivada y de la leucemia linfoide crónica. Brooks y Enterline (25) basados en análisis de parámetros histológicos proponen una definición diagnóstica que puede ayudar a diferenciar las variadas lesiones linfoides del estómago: el pseudolinfoma gástrico con sus tres subtipos distintivos -inflamatorio, hiperplasia linfoide nodular e hiperplasia linfoide angiofolicular del estómago- es una lesión tumoral gástrica compuesta casi enteramente por linfocitos pequeños con un bajo índice mitótico, con verdaderos centros germinales distribuidos en forma dispersa en la lesión, ausencia de atipias, usualmente sin compromiso nodal (excepto la variante de hiperplasia linfoide angiofolicular) que ocurre en pacientes

sin linfocitosis absoluta en sangre periférica. El *sine qua non* para el diagnóstico es la presencia de centros germinales en la lesión, característica que excluye los linfomas de linfocitos pequeños. Dado el comportamiento clínico infiltrativo de las lesiones con compromiso transmural y seroso, así como casos documentados de extensión al omentum y al páncreas y sumada la evidencia histológica que encuentra linfoma y pseudolinfoma gástrico en proximidad, proponen Brooks y Enterline que esta lesión tumoral sea considerada premaligna y se adopten los mismos criterios terapéuticos del linfoma gástrico primario.

En resumen, el diagnóstico de linfoma gástrico primario ha de sospecharse durante el estudio endoscópico de cualquier lesión gástrica, independiente de su apariencia macroscópica; tales lesiones deben biopsiarse en múltiples sitios tomando hasta la submucosa; los especímenes pequeños son insuficientes para el diagnóstico de linfoma *versus* carcinoma, teniendo que contar exclusivamente con la experiencia del patólogo para diferenciar linfomas de célula grande y adenocarcinomas pobremente diferenciados, así como infiltrados linfoides inflamatorios de linfoma y pseudolinfoma (13, 26).

TRATAMIENTO

El tratamiento ideal para esta entidad aún suscita discusión. Antes del uso generalizado de la gastroscopia fibroóptica, la mayoría de estos tumores eran tratados con un diagnóstico presuntivo de carcinoma gástrico hasta que el examen patológico hacía el diagnóstico. Hoy, con el advenimiento de técnicas endoscópicas agresivas que permiten la toma de biopsias adecuadas se establece cada vez más frecuentemente el diagnóstico de linfoma gástrico primario sin necesidad de laparotomías ni gastrectomía y el paso terapéutico siguiente es controvertido en cuanto a la eficacia de la quimioterapia, la radioterapia o la resección quirúrgica, aislada o en combinación (7, 27).

Tradicionalmente se ha invocado la gastrectomía como el primer paso terapéutico para pacientes con linfoma gástrico primario y se ofrecen una serie de ventajas para avalar tal decisión terapéu-

tica incluidas, el disponer de un espécimen más grande para el diagnóstico histológico, mejoría inmediata de los síntomas, mejor clasificación del estadio y supervivencia de 65% de pacientes tratados únicamente con cirugía; además el espectro de la perforación y la hemorragia tras la quimioterapia o radioterapia a partir de las lesiones gástricas se acota como una razón más para recomendar la cirugía como tratamiento ideal (26). Estas razones para favorecer la laparotomía primaria y la gastrectomía han sido reevaluadas y se impone la radioterapia como alternativa potencial a la resección quirúrgica en pacientes cuyo diagnóstico haya sido claramente establecido preoperatoriamente o por biopsia intraoperatoria.

El que la radioterapia pueda reemplazar la cirugía como tratamiento primario para todos los linfomas gástricos extranodales se fundamenta en la morbimortalidad relativa de las dos modalidades. La morbilidad de ambas está muy bien documentada; los órganos dentro del campo de tratamiento que reciben la mayor dosis de radioterapia son el estómago, el intestino y la médula espinal; todos estos órganos tienen un TD 5-5 (dosis a la cual una población dada de pacientes expuestos a unas condiciones preestablecidas de tratamiento presenta una tasa de complicaciones no superior al 5% a los cinco años del tratamiento) de 4.500 rads y un TD 50-5, la dosis máxima tolerada (dosis a la cual una población dada de pacientes expuestos a unas condiciones preestablecidas de tratamiento, presenta una tasa de complicaciones severas de 50% en cinco años de tratamiento) de 5.500 rads. Estas complicaciones incluyen perforación, úlceras y hemorragias del estómago, así como infarto de la médula espinal y mielitis. Otros órganos críticos incluidos en el campo terapéutico, cuando se usa radioterapia de todo el abdomen, son el hígado y los riñones los cuales tienen un TD 5-5 de 2.500 y 1.500 rads, respectivamente; las complicaciones de radioterapia para estos órganos son hepatitis aguda y crónica y nefroesclerosis aguda y crónica. Si la gastrectomía distal conlleva una mortalidad operatoria de 16 a 18% (26), la radioterapia primaria y la cirugía primaria son comparables en cuanto a complicaciones; sin embargo,

dado que la tasa de mortalidad de la gastrectomía se duplica si se requiere anastomosis esofágica, es preferible planear una radioterapia primaria (4); además se suman la mala absorción, en ocasiones intratable, y la severa depleción nutricional que siguen a la gastrectomía total.

La resección quirúrgica se reserva para pacientes cuyos tumores no son diagnosticados por endoscopia que no responden a la radioterapia/quimioterapia inicial y para las complicaciones (26). Cuando dentro del manejo del linfoma gástrico primario se considera indicada la resección quirúrgica, no es necesario practicar gastrectomía total con el único fin de lograr márgenes libres de tumor, puesto que sus complicaciones siempre limitarán la obligada terapia adyuvante (26, 28).

Los resultados obtenidos con radioterapia regional o a campo extendido exclusivamente, son marcadamente desalentadores en pacientes con histología de linfoma de alto grado, estadios I y II (29) y esto se aplica a la radioterapia como tratamiento único en linfoma gástrico con una tasa de supervivencia a cinco años de 28 a 58% para estadios I y de 12 a 47% en estadios II (30).

La mayor supervivencia global y la mayor supervivencia libre de enfermedad para pacientes con linfoma gástrico primario, de grado intermedio, se obtiene usando radioterapia y quimioterapia, independientemente de si se practicó o no gastrectomía; el programa que se propone, según los resultados del grupo del Hospital e Instituto de Tumores M. D. Anderson (31), es iniciar el tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia CHOP-Bleo (C: ciclofosfamida, H: doxorubicina, O: vincristina, P: prednisona, Bleo: bleomicina), seguido de radioterapia y complementar con cuatro cursos adicionales de CHOP-Bleo, seguidos por tres de COP.

La experiencia con la radioterapia para linfoma no Hodgkin abdominal ha mostrado que para tumores con histología favorable, el control local es dependiente de la dosis, con un 85 a 90% de tumores controlados con dosis de 3.500 a 4.000 cGy. Para el linfoma difuso de célula grande, sin embargo, no parece haber relación dosis-respuesta: 20 a 37% de fallas en el control tras varias dosis de radioterapia que van de 1.500 a 6.500 cGy (28).

La frecuencia de recaída de linfoma no Hodgkin abdominal que recibe radioterapia subdiafragmática en Y invertida es de 29%. Este hallazgo de tan alta incidencia de falla subdiafragmática se explica por el frecuente compromiso de ganglios mesentéricos no incluidos en el campo convencional de radioterapia en Y invertida (32). Los reportes de Shiu y col. (7) sobre la recurrencia intraabdominal del linfoma gástrico primario hablan de una alta frecuencia de recaída fuera del campo irradiado, causando masas intraabdominales e ictericia obstructiva, haciendo énfasis en la necesidad de puertas de radioterapia más amplias.

Las técnicas de radioterapia en el tratamiento del linfoma gástrico primario deben incluir todos los ganglios mesentéricos y paraaórticos, así como el bazo y probablemente el hígado, los nódulos portahepáticos e intestino, necesiéndose campos más amplios que los convencionales (32). Shiu y col. (28) proponen la radioterapia total abdominal para el tratamiento del linfoma gástrico primario en tres fases, mediante la irradiación secuencial del abdomen superior, abdomen inferior y luego todo el abdomen, permitiendo una dosis homogénea de todo el abdomen. Divide las fases en: Fase I de 1.600 cGy al abdomen superior, dados en ocho fracciones de 200 cGy en un período de una y media semana, seguido de 1.600 cGy al abdomen inferior y región inguinal, también en ocho fracciones de 200 cGy en una y media semanas; se sigue inmediatamente con la Fase II, consistente en irradiación global abdominal con 900 cGy adicionales, dados en seis fracciones de 150 cGy en una y media semanas; período de descanso de cuatro a cinco semanas; Fase III, dosis de refuerzo de 1.000 a 1.200 cGy al lecho del estómago y a los nódulos paraaórticos superiores, dados en fracciones de 200 cGy en una y media a dos semanas. Todos los campos se irradian por puertas opuestas paralelas anteriores y posteriores, ambas puertas reciben tratamiento el mismo día; los riñones se protegen por el campo posterior a partir del día primero, reduciendo la dosis del riñón de 60 a 55% de la dosis total.

Un fenómeno bien reconocido en la literatura es la regresión espontánea de linfoma maligno de

bajo grado; más rara es la regresión de linfoma de célula grande primario del estómago, pero al respecto existe documentación bibliográfica (33). Strauchen y col. reportan dos casos de linfoma gástrico de célula grande que presentaron regresión espontánea después de un periodo prolongado de terapia antiulcerosa inespecífica que incluía antagonista H2 (cimetidina). Explican el mecanismo antitumoral observado con la cimetidina como un efecto inmunomodulador en vez de citotóxico. La cimetidina es un potente antagonista H2; los receptores de la histamina se expresan sobre células linfoides y parecen tener función inmunorreguladora (33, 34). El valor terapéutico de adicionar antagonistas H2 a la terapia en el linfoma gástrico no ha sido determinado.

En pacientes sometidos a resección quirúrgica para linfoma gástrico parece haber un incremento de la incidencia de adenocarcinoma secundario que aparece en o cerca al sitio de enterostomía con mayor frecuencia en gastrectomía Billroth II en relación con la mayor posibilidad de reflujo alcalino (35). Un paciente con linfoma gástrico primario satisfactoriamente tratado, esté o no sintomático, debe ser evaluado periódicamente respecto al desarrollo de cáncer gástrico.

Pronóstico

Cualquiera que sea el tipo de sistema clasificatorio, el estadio clínico inicial del linfoma gástrico primario tiene importante valor pronóstico (7, 14, 28). El sistema de clasificación de Ann Arbor con la modificación propuesta por Musshoff de subdividir los pacientes con estadio IIE de acuerdo al sitio de compromiso linfático abdominal, ha dado información pronóstica consistente; el pronóstico para pacientes en estadio 1E es muy similar al de pacientes en estadio I con mejor supervivencia que para pacientes con estadio II2E (36).

Se sigue debatiendo sobre el valor pronóstico del subtipo histológico del linfoma gástrico primario. Ninguna clasificación histológica aisladamente ha dado satisfacción completa en términos de pronóstico; Aozasa y col. (37) mediante análisis multivariable no pudieron demostrar valor pronóstico de la clasificación histológica de la Wor-

king Formulation, pero mostraron influencia pronóstica significativa de la clasificación histológica usada por Kiel. La razón del poco valor pronóstico de la Working Formulation puede ser el hecho de reconocer como un tumor de grado intermedio el linfoma difuso de célula grande, el cual se comporta como malignidad de alto grado y se clasifica en el sistema de Kiel como subtipos centroblastico e inmunoblastico. EL pronóstico del linfoma difuso de célula grande influye necesariamente cualquier análisis de factores pronósticos en los linfomas primarios gastrointestinales, dado que es el tipo histológico predominante.

Azab y col. (36) proponen dos clasificaciones pronósticas como resultado de un análisis multivariable en 106 casos; la primera de ellas hecha en el momento de la evaluación inicial depende del estado clínico y la clasificación histológica (Kiel); la segunda se haría al terminar el primer programa de tratamiento, determinando si se obtuvo o no remisión completa inicial. En su estudio, el lograr remisión completa fue un paso fundamental para la curación del linfoma de célula grande primario gastrointestinal y se convirtió en la variable pronóstica más significativa.

ABSTRACT

The incidence of Primary Gastric Lymphoma, a non frequent disease, has increased as a result of better endoscopic techniques. The differential diagnosis is with gastric carcinoma and with gastric pseudolymphoma. One the diagnosis has been established it is necessary to stage the disease in order to planning therapy and with prognostic purpose. Surgical treatment has been substituted in recent years by combined schemes of chemotherapy and radiotherapy with lower morbidity and mortality and better long term survival.

REFERENCIAS

1. Remine SG, Braash JW. Gastric and small bowel lymphoma. *Surg Clin North Am* 1986; **66**:713-722.
2. Freeman C, Berg JW, Culler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; **29**:252-260.
3. Hayes J, Dunn E. Has the incidence of primary gastric lymphoma increased? *Cancer* 1989; **63**: 2073-2076.
4. Boddie AW, Mullins JD, West G, Bouda D. Extranodal lymphoma: surgical and other therapeutic alternatives. *Curr Probl Cancer* 1982; **6**:1-63.

5. **Nelson RS.** Tumores malignos del estómago distintos del carcinoma. En: Bockus HL. *Gastroenterología*. Barcelona, Ed. Salvat; 1980:1058-1078.
6. **Dawson IMP, Corms JS, Morson BC.** Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract: report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961; **49**:80-89.
7. **Shium MH, Karas M, Nisce L, et al.** Management of primary gastric lymphoma. *Ann Surg* 1982; **195**:196-202.
8. **Connors J, Wise L.** Management of gastric lymphomas. *Am J Surg* 1974; **127**:102-108.
9. **Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M.** Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; **31**:1860-1861.
10. **Hockey MS, Powell J, Crocker J, Fieldind JWL.** Primary gastric lymphoma. *Br J Surg* 1987; **74**:483-487.
11. Unión Internacional contra el Cáncer. TNM Clasificación de los tumores malignos. Ginebra: Springer, Verlag Ed; 1987.
12. **Lim FE, Hartman AS, Tan EGC, Cady B, Meissner WA.** Factors in the prognosis of gastric lymphoma. *Cancer* 1977; **39**:1715-1720.
13. **Fleming ID, Mitchell S, Dilawri RA.** The role of surgery in the management of gastric lymphoma. *Cancer* 1982; **49**:1135-1141.
14. **Rosen CHB, Van Heerden JA, Martin JK, Wold LE, Ilstrup DM.** Is an aggressive surgical approach to the patient with gastric lymphoma warranted? *Ann Surg* 1987; **205**:634-640.
15. **Isaacson P, Wright DH, Judd MA, Mephram DL.** Primary gastrointestinal lymphomas. A classification of 66 cases. *Cancer* 1979; **43**:1805-1819.
16. **Dragosics B, Brauer P, Radaszkiwicz T.** Primary gastro-intestinal non-Hodgkin's lymphoma's. A retrospective clinicopathologic study of 150 cases. *Cancer* 1985; **55**:1060-1073.
17. **Filippa DA, Liuberman PH, Weingrad DN, Decosse JJ, Bretsky SS.** Primary lymphomas of the gastrointestinal tract: Analysis of prognostic factors with emphasis on histological type. *Am J Surg Pathol* 1983; **7**:363-372.
18. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of non-Hodgkin's Lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; **49**:2112-2135.
19. **Lieberman PH, Filippa DA, Straus DJ, Thaler HT, Cirrincione C, Clarkson BD.** Evaluation of malignant lymphomas using three classifications and the working formulation. 482 cases with median follow-up of 11.9 years. *Am J Med* 1986; **81**:365-380.
20. **Kubonishi I, Daibata M, Yano S, et al.** Gastric lymphoma associated with human T-cell leukemia virus type I. *Arch Intern Med* 1987; **147**:603-605.
21. **Cappell MS, Chow J.** HTLV-I Associated lymphoma involving the entire alimentary tract and presenting with an acquired immune deficiency. *Am J Med*; 1987:649-654.
22. **Kuefler PR, Bunn PA Jr.** Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Haematol* 1986; **15**:695-726.
23. **Burke JS.** The diagnosis of extranodal lymphomas and lymphoid hyperplasias ("Pseudolymphomas"). Other than those involving the lung. In: Jaffe ES. *Surgical pathology of the lymph nodes and related organs*. W. B. Saunders Company; 1985:298-328.
24. **Kobayashi S, Prolla JC, Winans CS, et al.** Improved endoscopic diagnosis of gastrointestinal malignancy: combined use of direct vision, brushing cytology and biopsy. *JAMA* 1970; **14**:291-295.
25. **Brooks JJ, Enterline HT.** Gastric pseudolymphoma, its three subtypes and relation to lymphoma. *Cancer* 1983; **51**:476-486.
26. **Maor MH, Maddux B, Osborne BM, et al.** Stages IE and IIE non-Hodgkin's lymphomas of the stomach. Comparison of treatment modalities. *Cancer* 1984; **54**:2330-2337.
27. **Hoppe RT.** The non-Hodgkin's lymphomas: pathology, staging, treatment. *Curr Probl Cancer* 1987; **11**:363-434.
28. **Shiu MH, Nisce LZ, Pinna A, et al.** Recent results of multimodal therapy of gastric lymphoma. *Cancer* 1986; **58**:1389-1399.
29. **Wasserman TH, Turiana M.** Lymphoma: pediatric therapy in lymphoma treatment. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988; **14**:S187-S201.
30. **Ossenkopppe GJ, Mol JJ, Snow GB, et al.** Radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stages I and II non-Hodgkin's lymphomas of the upper digestive and respiratory tract. *Cancer* 1987; **60**:1505-1509.
31. **Velasquez WS, Fuller LM, Kong JS, Jagannath S.** Diffuse large cell lymphoma: stages I and II in adults. In: Fuller LM, Hagemester FB, Sullivan MP, Velasquez WS, Eds. *Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas in adults and children*. N. Y. Raven Press, Ltda.; 1988:319-345.
32. **Goffinet DR, Glatstein E, Fuks Z, Kaplan H.** Abdominal irradiation in non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1976; **37**:2797-2806.
33. **Strauchen JA, Moran C, Glodsmith M, Greenberg M.** Spontaneous regression of gastric lymphoma. *Cancer* 1987; **60**:1872-1875.
34. **Nielsen HJ, Noesgaard F, Kehlet H.** Ranitidine for prevention of post-operative suppression of delayed hypersensitivity. *Am J Surg* 1989; **157**:291-294.
35. **Baron BW, Bitter MA, Baron JM, Bostwick DG.** Gastric adenocarcinoma after gastric lymphoma. *Cancer* 1987; **60**:1876-1882.
36. **Azar MB, Henry-Amar M, Rougier P, et al.** Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. A multivariate Analysis, report of 106 cases, and review of the literature. *Cancer* 1989; **64**:1208-1217.
37. **Aozasak K, Veda T, Kuruta A, et al.** Prognostic value of histologic and clinical factors in 56 patients with gastrointestinal lymphomas. *Cancer* 1988; **61**:309-315.