Pubblicazione 85

ACTA ONCOLOGICA *16*, 129-135, 1995

Articolo originale

Il linfoma del retto. Contributo casistico e revisione della letteratura

ANTONIO DI CATALDO*, GIOVANNI TROMBATORE**, STEFANO CORDIO**, GAETANO LA GRECA**, BRUNO PAPILLO**, GIOVANNI LI DESTRI** E AGOSTINO RACALBUTO**

** Cattedra di Chirurgia dell'Apparato Digerente, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia*
*** Istituto di Clinica Chirurgica Generale I e Terapia Chirurgica, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia*

INTRODUZIONE

Il tratto gastro-intestinale può essere interessato da linfoma sistemico in oltre il 50% dei pazienti e nella maggioranza dei casi la localizzazione gastro-intestinale rappresenta una diretta estensione del processo neoplastico a partenza dai linfonodi regionali (Lewin, Ranchod e Dorfman, 1978), specie a livello del piccolo intestino e del colon. Esiste però anche la possibilità che proprio a tale livello insorgano con una certa frequenza linfomi primitivi extranodali, nel 95% dei casi di linfomi non-Hodgkin, con una frequenza variabile dallo 0,4% al 37% a seconda dei criteri clinici ed autoptici seguiti nella valutazione.

Lo stomaco è sicuramente la localizzazione anatomica maggiormente rappresentata con oltre il 50% di frequenza, seguito dal piccolo intestino, prevalentemente a livello ileale, mentre nel colon non si raggiungono percentuali superiori al 9% (Jinnai, Iwasa e Watanuki, 1983).

La localizzazione a livello rettale è tra le più rare, nonostante varie casistiche (Vanden Heule *et al.*, 1982; Devine, Beart e Wolff, 1986) abbiano riportato il 16% di linfomi primitivi a questo livello, contro il 71% in sede cecale e solo il 6% a livello del colon ascendente.

Resta il fatto che, in generale, la letteratura ha riservato nel passato scarsa attenzione ai linfomi del retto, sia per l'esiguità dei casi riscontrati (Perry, Gross e Morson, 1972), sia per la frequente coesistenza di diffusione intestinale e sistemica, cosicché è risultata difficile la valutazione della reale incidenza dei tipi istologici (Culp e Hill, 1962). Per tale motivo, premessa indispensabile è una esatta definizione della natura primitiva dei linfomi sia per le implicazioni dell'iter diagnostico che per la successiva programmazione terapeutica.

Recentemente è giunto alla nostra osservazione il caso di un paziente con linfoma primitivo del retto, e ci è sembrato interessante esaminare e discutere i problemi diagnostici e terapeutici che abbiamo dovuto

Parole chiave: retto, linfomi, oncologia.
Key words: rectum, lymphoma, oncology.

Pervenuto in Redazione il 6 maggio 1994.

affrontare.

CASO CLINICO

P.A., paziente di sesso maschile, di anni 72, giunge alla nostra osservazione in seguito alla comparsa, 3 mesi prima del ricovero, di una sintomatologia caratterizzata da algie addominali, localizzate prevalentemente ai quadranti inferiori dell'addome, e tenesmo rettale. Non venivano riferiti episodi di rettorragia, nè segni sistemici come febbre, dimagramento e diminuizione dell'appetito.

L'esame obiettivo dell'addome mostrava solo una lieve dolenzia alla palpazione profonda della fossa iliaca sn. L'esplorazione rettale era negativa, con assenza di linfoghiandole superficiali e all'anello di Waldeyer.

L'emocromo ed i principali esami di laboratorio erano negativi fuorché un lieve rialzo della VES (IK= 46,5).

Tra gli esami strumentali eseguiti, la pancoloscopia mostrava, a circa 14 cm dall'orifizio anale, la presenza di una neoformazione vegetante ed infiltrante estesa per circa 6 cm. Il clisma opaco, con la tecnica del doppio contrasto, confermava la sede retto-sigmoidea della neoformazione.

La biopsia perendoscopica rivelava una mucosa intestinale massivamente infiltrata ed ulcerata da una popolazione uniforme di elementi linfoidi.

Di fronte al sospetto diagnostico di linfoma a localizzazione colo-rettale veniva eseguita una TC total-body, che non rivelava alcuna patologia né a livello toracico né agli organi ipocondriaci, confermando nel contempo l'irregolare ispessimento delle pareti del sigma in assenza di linfoadenopatie regionali, a livello iliaco e lombo-aortico. Lo staging era quindi completato con l'esecuzione della biopsia midollare bilaterale della cresta iliaca posteriore, che si confermava negativa con normalità delle linee emopoietiche.

Il paziente veniva così sottoposto a laparotomia: dopo l'apertura del peritoneo, si evidenziava una voluminosa neoformazione di consistenza dura a carico del retto-sigma. Si eseguiva pertanto una resezione anteriore del retto con ricostruzione della continuità intestinale con materiale non assorbibile mediante anastomosi colo-rettale manuale latero-terminale in monostrato extramucoso.

L'esame istologico del pezzo operatorio ha confermato la presenza di linfoma non-Hodgkin tipo nodulare con tendenza alla diffusione, a piccole e grandi cellule linfoidi, di tipo centroblastico-centrocitico secondo la classificazione di Kiel, infiltrante a tutto spessore la parete del viscere fino alla sierosa. Non erano presenti linfonodi neoplastici periviscerali.

Comparando l'istotipo anche alla valutazione classificativa della Working Formulation (WF) (Tabella 1) esso veniva fatto rientrare nel novero dei linfomi a basso grado di malignità.

Si intraprendeva pertanto monochemioterapia con clorambucile per os (10 mg al giorno per 10 giorni ogni 3 settimane) insieme al deflazacort (30 mg al giorno per 10 giorni ogni 3 settimane), a carattere adiuvante, che il paziente ha condotto a termine, pur con discreta tossicità midollare (grado 2); il paziente è vivo ed in buone condizioni generali ed in assenza di recidiva di malattia a 2 anni dall'intervento.

Tabella 1

LINFOMI NON-HODGKIN: CLASSIFICAZIONE WORKING FORMULATION (1)

Basso grado di malignità	A	LM a piccoli linfociti Leucemia linfatica cronica plasmocitoide
	B	LM follicolare a piccole cellule clivate con aree diffuse con sclerosi
	C	LM follicolare misto a piccole cellule clivate e a grandi cellule con aree diffuse con sclerosi
Malignità intermedia	D	LM follicolare a grandi cellule con aree diffuse con sclerosi
	E	LM diffuso a piccole cellule clivate con sclerosi
	F	LM diffuso misto a piccole e grandi cellule con sclerosi con cellule epitelioidi
	G	LM diffuso a grandi cellule con sclerosi clivate non clivate
Alto grado di malignità	H	LM a grandi cellule immunoblastico plasmacitoide a cellule chiare polimorfo con cellule epitelioidi
	I	LM linfoblastico a cellule convolute a cellule non convolute
	J	LM a piccole cellule non clivate Tipo Burkitt con aree follicolari

(1) LM = Linfoma maligno

DISCUSSIONE

Nel contesto dei linfomi primitivi del grosso intestino, la sede rettale rappresenta la seconda localizzazione in ordine di frequenza dopo le forme del cieco (Devine *et al.*, 1986) e ciò è sicuramente da ascrivere alla maggiore ricchezza di tessuto linfatico di quest'ultimo tratto viscerale rispetto alle altre sedi.

Va però ricordato che, in molti studi recenti, i linfomi del retto appaiono inseriti in serie

che li annoverano nel termine generico di «linfomi del grosso intestino», motivo per cui la reale incidenza del tumore in tal sede potrebbe essere stata sottostimata. In tal senso Vanden Heulen *et al.* (1982), riportando la casistica dei linfomi gastro-intestinali osservati in un decennio alla Southern California University, denotavano che il 12 % di essi era di pertinenza colica con oltre il 50 % di localizzazioni rettali; riguardo invece al rapporto tra il linfoma ed il più frequente carcinoma, Perry *et al.* (1972) riportando la casistica di oltre 20 anni del St. Mark Hospital, denotavano che dei 2940 casi di neoplasie rettali solo 7 erano lesioni linfomatose; Culp e Hill (1962) della Mayo Clinic, in un periodo di osservazione di ben 25 anni, hanno annoverato solo 10 linfomi del retto.

È opportuno distinguere i linfomi primitivi extranodali dai coinvolgimenti secondari del retto ad opera di processi linfomatosi sistemici. In tal senso, è di estrema importanza aderire ai criteri esposti originariamente da Dawson fin dal 1961 e poi ripresi da Morson nel 1985 (Dawson, Cornes e Morson, 1985), i quali sottolinearono che per poter definire «primitivo» un linfoma del retto era necessario dimostrare l'assenza di linfoadenopatie superficiali e profonde, di localizzazioni epato-spleniche, con presenza di un quadro bioptico midollare normale. Anche se molti Autori, tra cui Isaacson (1981), hanno ritenuto troppo rigida l'adozione di questo schema classificativo, nonché di difficile applicazione pratica in quanto molte neoplasie apparivano alla diagnosi in uno stadio di disseminazione avanzata, è da auspicare che l'uso generalizzato di questo criterio permetta una valutazione omogenea delle forme primitive e conseguentemente una più corretta impostazione della terapia.

L'età di insorgenza di questa neoplasia è in genere compresa tra i 40 ed i 60 anni, con prevalenza per il sesso maschile (Lewin *et al.*, 1978; Devine *et al.*, 1986).

Diversi quadri morbosi sembrano collegarsi come possibili fattori etiologici della patologia linfomatosa intestinale: da rilevare in primo luogo l'insorgenza dei linfomi rettali in pazienti affetti da colite ulcerosa e spesso già sottoposti ad interventi di resezione colica (Nugent *et al,* 1972; Bartolo, Goepel e Parsons, 1982).

Altri fattori predisponenti sono stati individuati nella ileite terminale (Kwee, Wils e Van Der Twell, 1985) e nella radioterapia endocavitaria intestinale (Sibly *et al.*,1985). Recentemente è emerso il possibile ruolo della Sindrome da Immunodeficienza Acquisita in merito alle segnalazioni di comparsa di linfomi ano-rettali in pazienti omosessuali (Levine *et al.*, 1985; Devine *et al.*, 1986); il virus di Epstein-Barr potrebbe in tal caso avere significato oncogeno e lo sviluppo del linfoma a livello della presunta porta di ingresso dell'infezione virale suggerisce interessanti ipotesi di coattivazione virale.

In circa il 95 % dei casi i linfomi intestinali sono rappresentati dal tipo non-Hodgkin; la classificazione di Kiel (Tabella 2) è attualmente la più diffusamente utilizzata in quanto collega gli aspetti morfologici tipicamente visualizzati nella classificazione di Rappaport con gli aspetti prognostici (Tabella 3).

Dal punto di vista terapeutico è altresì importante inquadrare morfologicamente tali neoplasie anche secondo la WF che suddivide le forme linfomatose in tre gruppi principali (basso, intermedio e alto grado di malignità) e tiene conto soprattutto delle varia-

Tabella 2

LINFOMI NON-HODGKIN: CLASSIFICAZIONE DI KIEL E CORRELAZIONE CON LA WORKING FORMULATION (1)

Basso grado di malignità	A	LM linfocitico, leucemia linfatica cronica LM linfoplasmacitico LM linfoplasmocitoide
	B	LM centrocitico follicolare
	C	LM centroblastico-centrocitico follicolare-diffuso
Malignità intermedia	D	LM centroblastico-centrocitico follicolare-diffuso
	E	LM diffuso a piccoli centrociti
	F	LM centroblastico-centrocitico diffuso LM linfoplasmacitoide, polimorfo
	G	LM centroblastico-centrocitico diffuso LM a grandi centrociti LM centroblastico diffuso
Alto grado di malignità	H	LM immunoblastico LM della zona T LM a cellule linfoepitelioidi
	I	LM immunoblastico a cellule convolute Inclassificabile
	J	LM linfoblastico tipo Burkitt linfoblastico B

(1) LM = Linfoma maligno

Tabella 3

LINFOMI NON-HODGKIN: CLASSIFICAZIONE DI RAPPAPORT E CORRELAZIONE CON LA WORKING FORMULATION (1)

Basso grado di malignità	A	LM linfocitico ben differenziato
	B	LM poco differenziato
	C	LM nodulare misto linfo-istiocitico
Malignità intermedia	D	LM nodulare istiocitico
	E	LM diffuso linfocitico poco differenziato
	F	LM diffuso misto linfo-istiocitico
	G	LM diffuso istiocitico
Alto grado di malignità	H	LM diffuso istiocitico
	I	LM linfoblastico
	J	LM diffuso indifferenziato tipo Burkitt tipo non-Burkitt

(1) LM = Linfoma maligno

bili prognostiche basandosi sui dati di sopravvivenza (Rugarli, 1990). Tra le forme più frequentemente rinvenute sembrano prevalere quelle a malignità medio-alta con pattern di crescita diffuso e con tipo cellulare centrofollicolare o con caratteristiche linfoplasmacitoidi (Jinnai *et al.*, 1983; Weingrad *et al*, 1982).

Le popolazioni cellulari neoplastiche sono rappresentate in gran parte da cellule B o da cellule senza markers, mentre rarissimi sono i linfomi a cellule T.

La sintomatologia di un paziente portatore di un linfoma rettale non ha elementi caratterizzanti particolari e non si discosta da quella tipica di un paziente affetto da un adenocarcinoma del retto; i disturbi più frequenti sono rappresentati da dolori addominali, alterazioni dell'alvo con prevalente diarrea, rettorraggia ed in una discreta percentuale dei casi anche da disturbi della canalizzazione intestinale (Vanden Heulen *et al.*, 1982; Weingrad *et al.*, 1982; Devine *et al.*, 1986).

Dal punto di vista generale possono essere presenti nausea, anoressia e calo ponderale, ma non è raro che le condizioni dei pazienti siano ben conservate e ciò avviene in percentuale sicuramente maggiore rispetto agli adenocarcinomi.

Molto rare sembrano essere sia la presenza di linfoadenopatie superficiali sia l'epatosplenomegalia.

Dal punto di vista diagnostico, gli esami di laboratorio forniscono scarso apporto per la normalità di tutti i parametri, fuorché una VES di regola elevata ed alterazioni sieriche elettroforetiche con diminuizione delle beta- e gamma-globuline.

Interessante appare il dosaggio della beta-2-microglobulina, una proteina facente parte degli antigeni di istocompatibilità, che ha mostrato valori elevati in concomitanza con alcuni linfomi (soprattutto del tipo B) anche se, per la mancanza di specificità, non può essere usata come elemento diagnostico.

L'endoscopia con annessa biopsia rappresenta il mezzo di gran lunga più impiegato e più importante per la diagnosi, mentre la radiologia tradizionale può mostrare alterazioni del profilo del viscere e segni di subocclusione; l'eco-endoscopia è di ausilio notevole in quanto in grado di mostrare l'origine e la diffusione in gran parte sottomucosa di queste neoplasie, consentendo quindi di ottenere una guida per la biopsia.

Per le masse rettali, che si presentano macroscopicamente come neoformazioni polipoidi od ulcerate, l'assenza di fissità può suggerire la presenza di un linfoma. L'interessamento diffuso può far sì poi che si abbia un quadro diagnostico caratterizzato da una mucosa iperplastica o da una diffusa nodularità «ad acciottolato» e ciò richiama la distinzione dai quadri di iperplasia linfoide sottomucosa reattiva della rettocolite ulcerosa (Dawson *et al.*, 1985).

L'impiego della TC rende estremamente facile la valutazione della diffusione extraregionale e sistemica della neoplasia.

Le indagini di stadiazione richiedono per completezza l'esecuzione della biopsia ossea necessaria per escludere localizzazioni linfomatose midollari, fattore molto importante per una valutazione prognostica.

La stadiazione dei linfomi gastro-intestinali è la guida più importante nella scelta del trattamento ottimale, nonché per fornire un indice prognostico; il sistema classificativo più utilizzato è quello di Ann Arbor modificato da Musshoff e Schmidt-Vollmer (1975) (Tabella 4).

È importante sottolineare che soltanto gli stadi IE (malattia locale) e IIE1 (malattia locoregionale) comprendono linfomi extranodali sicuramente primitivi, in quanto negli stadi III e IV risulta quasi impossibile distinguere se trattasi di un linfoma primitivo successivamente disseminatosi o di un processo linfonodale primitivo che abbia coinvolto secondariamente il retto; da segnalare la recente proposta di una nuova classificazione da parte di Haber e Mayer (1988) (Tabella 5).

Tabella 4

STADIAZIONE DEI LINFOMI NON-HODGKIN A PRIMITIVA SEDE GASTROINTESTINALE (1)

Stadio I	Coinvolgimento di una stazione linfonodale (I) o di un singolo organo a sede extralinfatica (I-E)
Stadio II	Coinvolgimento di una o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (II) o coinvolgimento localizzato di un organo a sede extralinfatica dallo stesso lato del diaframma (II-E)
II-E1	Coinvolgimento di linfonodi regionali
II-E2	Coinvolgimento anche di stazioni linfonodali a distanza dallo stesso lato del diaframma
Stadio III	Coinvolgimento dei linfonodi da entrambi i lati del diaframma che può essere accompagnato da un interessamento localizzato di organi o sedi extralinfatiche (III-E) o dal coinvolgimento della milza (III-S) o da entrambi (III-E+S)
Stadio IV	Coinvolgimento diffuso o disseminato di uno o più organi o tessuti extralinfatici con o senza interessamento linfonodale (lo stadio IV viene classificato con ulteriore specificazione della sede)

(1) Classificazioni di Ann Arbor, modificata da Musshoff e Schmidt-Vollmer, 1975

Tabella 5

CLASSIFICAZIONE DEI LINFOMI NON-HODGKIN GASTROINTESTINALI (1)

I-E	Tumore confinato al tratto gastrointestinale
II-E	Tumore esteso ai linfonodi regionali
III-E	Tumore esteso oltre i linfonodi regionali
IV	Tumore diffuso ad altri organi addominali (fegato,milza) e/o extraaddominali (midollo osseo, ecc)

(1) Classificazioni di Haber e Mayer, 1988, modificata

Dall'analisi dei vari sistemi classificativi e di staging emerge comunque la tendenza, da parte delle forme primitive, a realizzare dapprima una diffusione prevalentemente endocavitaria, quindi ai linfonodi regionali, per cui questi due elementi, così come avviene nella classificazione di Dukes valida per gli adenocarcinomi, diventano preponderanti rispetto alle altre variabili prognostiche.

Il trattamento chirurgico dei linfomi del retto può prevedere, a secondo, del segmento rettale interessato, la resezione anteriore o l'amputazione addomino-perineale secondo Miles con sistematica linfoadenectomia, per i casi in stadio I e II, mentre per le forme più avanzate (stadio III e IV) si richiede in ogni caso un intervento aggressivo chemioterapico in prima istanza, o come momento successivo ad una chirurgia di tipo citoriduttivo.

Sulla necessità di realizzare l'exeresi del tratto viscerale interessato la letteratura mostra dati concordanti (Lewin *et al.*, 1978; Jinnai *et al.*, 1983; Devine *et al.*, 1986). L'intervento consente infatti un esatto staging della neoplasia con precisa definizione dell'interessamento linfonodale ed inoltre evita il rischio documentato di emorragia e perforazione, prodotte dalla rapida dissoluzione della massa neoplastica altamente chemiosensibile ai protocolli utilizzati.

Altri Autori (Carvalho, Banneryee e Goodman, 1990) ritengono che i progressi della diagnostica strumentale (in particolare linfografia e TC) consentano ormai una precisa pianificazione terapeutica, per cui adottano un trattamento radio-chemioterapico in prima istanza, ottenendo peraltro sopravvivenze e tassi di risposte obiettive quasi comparabili ai gruppi di trattamento chirurgico, in assenza di complicazioni importanti di tipo perforativo o emorragico.

Resta comunque fondamentale nel trattamento del linfoma colo-rettale l'approccio terapeutico multidisciplinare basato sulle informazioni fondamentali che fornisce il patologo, che vanno inquadrate secondo i criteri della WF e le risultanze degli staging peri ed intraoperatorio. Per tale motivo, mentre è ancora controversa l'utilizzazione della chemioterapia in fase meta-chirurgica nelle forme istologiche diffuse degli stadi iniziali (IE IIE), è ormai consolidato l'uso della polichemioterapia qualora i linfonodi regionali risultino positivi (stadi IIE1), adottando regimi terapeutici contenenti antracicline (doxorubicina, epidoxorubicina) e di intensità crescenti in relazione alla malignità dei sottotipi istologici. Questi regimi (CHOP, CEOP, M-BACOD, ProMace) infatti hanno garantito una netta superiorità terapeutica rispetto a protocolli privi di tali farmaci (Bonadonna e Robustelli Della Cuna, 1992).

L'uso della radioterapia affianca in genere il trattamento chirurgico in presenza di malattia residua oppure quando siano presenti linfonodi iuxta-regionali (stadio IIE2); essa ha una efficacia globale sovrapponibile alla chemioterapia sistemica, che però ha il vantaggio di garantire nel contempo un'azione di sterilizzazione sui foci micrometastatici (Bonadonna e Robustelli della Cuna, 1992).

Riguardo gli stadi III e IV, la polichemioterapia riveste un ruolo primario in quanto realmente capace di ottenere alte percentua-

li di remissioni complete, spesso coadiuvata dalla radioterapia qualora occorra una rapida azione sintomatica riduttiva (Carvalho *et al.*, 1990).

La prognosi dei linfomi del retto è migliore rispetto alle localizzazioni linfomatose in altre sedi, soprattutto per ciò che riguarda le forme solitarie che possono essere trattate e guarite con la resezione locale. Essa è in definitiva condizionata dal tipo istologico e dallo stadio di malattia; è sicuramente favorevole nei casi ad insorgenza solitaria senza coinvolgimento linfonodale, e per gli istotipi a piccole cellule. Va considerata nettamente migliore inoltre in confronto alle ben più frequenti forme epiteliali: sembra infatti che, ad uguale grado di infiltrazione parietale ed interessamento metastatico, la sopravvivenza sia doppia rispetto agli adenocarcinomi.

In conclusione la possibilità di diagnosi precoce con le indagini endoscopiche, la buona risposta alla terapia sia chirurgica che radio-chemioterapica,la relativa rarità delle recidive e soprattutto la lunga sopravvivenza, fanno ritenere il linfoma rettale una malattia non solo curabile ma potenzialmente guaribile in una alta percentuale di casi.

RIASSUNTO

L'apparato gastro-enterico è la sede di più frequente insorgenza di linfomi primitivi extranodali in maggioranza rappresentati dal tipo non Hodgkin (NHL).

La localizzazione primitiva a livello rettale rappresenta, nel grosso intestino, la seconda sede in ordine di frequenza dopo le forme del cieco.

Gli Autori, prendendo spunto da un caso di linfoma del retto recentemente trattato, riportano i risultati di una revisione della letteratura sull'argomento ed esaminano le problematiche di ordine biologico ed istopatologico necessarie per una corretta stadiazione e quindi per la pianificazione del trattamento, quasi costantemente di tipo multidisciplinare.

SUMMARY

Gastrointestinal tract non-Hodgkin's lymphomas constitute the most frequent group of primary extranodal lymphomas. As to the incidence, the rectal localization is the second form, while the caecal localization is the most frequent site.

The Authors describe the case of a patient affected by primary rectal lymphoma and discuss the results obtained by a revision of the literature dealing with biological and histopathological problems useful to a correct classification and subsequent planning of a multidisciplinary treatment.

BIBLIOGRAFIA

Bartolo D., Goepel J.R., and Parsons M.A.: Rectal malignant lymphoma in chronic ulcerative colitis: case report. Gut, *23*, 164-168, 1982.

Bonadonna G., e Robustelli Della Cuna G.: I linfomi non-Hodgkin. In: Oncologia medica. Masson Editore, Milano, 1992.

Carvalho P., Banneryee A.K., and Goodman A.: Computed tomography of rectal lymphoma. J. Comput. Assist. Tomogr, *14*, 379-380, 1990.

Culp C.E., and Hill J.R: Malignant lymphoma involving the rectum. Dis. Colon Rectum, *5*, 426-436, 1962.

Dawson I.M.P., Cornes J.S., and Morsons B.C.: Primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. A retrospective clinicopathologic study of 150 cases. Cancer, *55*, 1060-1063, 1985.

Devine R.M., Beart R.W., and Wolff B.G.: Malignant lymphoma of the rectum. Dis. Colon Rectum, *29*,821-824, 1986.

Gobbi P., Dionigi P., and Barbieri F.: The role of surgery in the multimodal treatment of primary gastric non-Hodgkin lymphomas. Cancer, *65*, 2528-2536, 1991.

Haber D.A., and Mayer J.: Primary gastrointestinal lymphoma. Semin. Oncol., *15*, 156-157, 1988.

Herrmann R., Panahon A., Barcos M.P., Walsh D., and Stutzman L.: Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma. Cancer, *49*, 1258-1265, 1980.

Holland J.F., e Frei E.: Trattato di medicina oncologica. Piccin Editore, Padova, 1988.

Isaacson P.G.: Primary gastrointestinal lymphoma. Virchows Arch., *391*, l-8, 1981.

Jinnai D., Iwasa Z., and Watanuki T.: Malignant lymphoma of the large intestine. Operative results in Japan. Jpn. J. Surg., *13*, 331-336, 1983.

Kwee W.S., Wils J., and Van Den Tweell J.G.: Malignant lymphoma, immunoblastic with plasmacytic differentiation, complicating Crohn's disease. Histopathology, *9*, 1115-1120, 1985.

Levine A.M., Gill P.S., Meyer P.R., Burkes R.L., Ross R., Dworsky R.D., Krailo M., Parker J.W., Lukes R.J., and Rasheed S.: Retrovirus and malignant lymphoma in homosexual men. JAMA, *254*, 1921-1925, 1985.

Lewin K.J., Ranchod M., and Dorfman R.F.: Lymphomas of gastrointestinal tract. A study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. Cancer, *42*, 693-707, 1978.

Monn L.H., Waxman M., and Gillooley J.F.: Primary malignant lymphoma of the anorectum in omosexual men. Dis. Colon Rectum, *29*, 413-416, 1986.

Musshoff K., and Schmidt-Vollmer H.: Prognosis of non-Hodgkin lymphomas with special emphasis on the staging classification. Z. Krebsforsch, *83*, 323-341, 1975.

Nugent F.W., Zuberi S., Bulon M.B., and Legg M.A.: Colonic lymphoma in ulcerative colitis: report of four cases. Lahey Clinic Found-Bull., *21*, 104-111, 1972.

Perry P.M., Gross R.M., and Morson B.C.: Primary malignant lymphoma of the rectum (22 cases). Proc. R. Soc. Med., *65*, 72, 1972.

Rugarli C.: I linfomi non Hodgkin. In: Manuale di patologia medica, II Edizione. Masson Editore, Milano, 1990.

Sibly T.F., Keane R.M., Lever J.V., and Southwood W.F.W.: Rectal lymphoma in radiation injured bowel. Br. J. Surg., *72*, 879-880, 1985.

Vanden Heule B., Taylor C.R., Terry R., and Lukes R.J.: Presentation of malignant lymphoma in the rectum. Cancer, *49*, 2602-2607, 1982.

Weingrad D.N., Decasse J.J., Sherlock P., Straus P., and Lieberman P.H.: Primary gastrointestinal lymphoma: a 30 year review. Cancer, *49*, 1258-1265, 1982.