



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA**

**MANUEL VELASCO SUAREZ**

**LINFOMA PRIMARIO DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:**  
**EXPERIENCIA CLÍNICA Y TERAPEÚTICA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA**  
**EN NEUROLOGÍA**

**PRESENTA**

Enrique Gómez Figueroa

**TUTOR DE TESIS**

Dr. Alberto González Aguilar

México, Ciudad de México, Julio 2018.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIROGÍA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

---

**DR. PABLO LEON ORTIZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR. JOSE FERNANDO ZERMEÑO POHLS**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA**

---

**DR. ALBERTO GONZALEZ AGUILAR**  
**TUTOR DE TESIS**

## **AGRADECIMIENTOS**

A ustedes: papá, mamá y Toño; que han sido y serán siempre los pilares de mi alma.

A ti Laura, mi compañera en el viaje, que siempre has estado para hacerme saltar cuando era necesario y que me has enseñado a ver la vida de diferente manera.

A todos mis maestros del Instituto que me han dado este oficio.

A mis compañeros que se han convertido en amigos, si lo logré fue por ustedes.

A todos, gracias.

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	i
<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ANTECEDENTES</b> .....	2
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	4
<b>HIPÓTESIS</b> .....	4
<b>OBJETIVOS</b> .....	4
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	4
<b>METODOLOGÍA</b> .....	5
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	12
<b>CONSIDERACIONES FINANCIERAS</b> .....	12
<b>RESULTADOS</b> .....	13
<b>TABLA 1. Frecuencia de manifestación clínica de PCNSL</b> .....	15
<b>TABLA 2. Localización por MRI de PCNSL</b> .....	16
<b>TABLA 3. TLE y SG con cada modalidad de tratamiento</b> .....	17
<b>TABLA 4. Frecuencia de cualquier forma de toxicidad asociada al tratamiento mediante radio o quimioterapia</b> .....	18
<b>TABLA 5. Variables estadísticamente significativas que afectan a SG</b> .....	19
<b>FIGURA 1. Kaplan-Meier que muestra la SG para cada agente quimioterapéutico</b> .....	20
<b>FIGURA 2. Kaplan-Meier muestra la SG en meses para cada modalidad de tratamiento</b> .....	21
<b>FIGURA 3. Aspecto clásico de "bola de nieve" en MRI que muestra secuencias T1 y T2</b> .....	22
<b>DISCUSIÓN</b> .....	23
<b>CONCLUSIONES</b> .....	27
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	28

## RESUMEN

### Introducción

El Linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC) es una variedad de linfoma No-Hodgkin representa 4-5% de los tumores intracraneales y el 5% de todos los linfomas. Se origina en el encéfalo, ojos, leptomeninges y médula espinal sin evidencia de actividad linfomatoide a nivel sistémico; el subtipo de Linfoma mayoritariamente es de células tipo B.

### Métodos

Se realizó un estudio descriptivo sobre los pacientes diagnosticados con Linfoma Cerebral Primario que fueron atendidos en un centro de 3er nivel en México entre los años 1980-2016. Se incluyeron los pacientes que contarán con escrutinio para búsqueda de Linfoma sistémico. Los resultados se analizaron mediante frecuencias simples y en el caso del tiempo libre de enfermedad (TLE) y supervivencia Global (SG) se analizó mediante curvas de Kaplan Meier y las diferencias entre curvas mediante Log Rank.

### Resultados

En un total de 215 casos sólo 74 casos. Todos eran VIH negativos. Por sexo el 45 % fueron mujeres y el 55% fueron hombres. El 36.7 % fueron mayores de 60 años. Todos los pacientes eran VIH negativos. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente fueron déficit motor (60%) y alteraciones cognitivas (52%). La mayoría de los pacientes recibieron alguna forma de quimioterapia (89%). El único factor significativo para respuesta radiológica y pronóstico clínico era el uso combinado de radioquimioterapia ( $p= 0.04493$ ).

### Conclusión

El Linfoma representa una patología tumoral con alta respuesta clínico-radiológica al tratamiento, aunque la respuesta no es duradera. Es fundamental su identificación temprana y manejo multidisciplinario para el mejor pronóstico de estos pacientes.

## ANTECEDENTES

El Linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC) es una variedad de linfoma No-Hodgkin representa 4-5% de los tumores intracraneales y el 5% de todos los linfomas. Se origina en el encéfalo, ojos, leptomeninges y médula espinal sin evidencia de actividad linfomatoide a nivel sistémico; el subtipo de Linfoma mayoritariamente es de células tipo B [1]. Los LPSNC representan alrededor del 4% de todos los tumores cerebrales primarios y el 1-2% de los linfomas malignos no hodgkinianos[1,6].

En las últimas décadas se ha producido un crecimiento lentamente progresivo en su incidencia y se han convertido en el segundo tumor cerebral maligno más frecuentes en EE. UU. solo detrás de los gliomas[1,7,8].

Su incidencia en inmunosuprimidos ha disminuido desde la introducción de la “highly active antiretroviral therapy” (HAART) e incremento la frecuencia en Inmunocompetentes [2]. En el presente trabajo no fueron incluidos los pacientes con HIV ya que el número de casos atendidos en el centro es mínimo y su seguimiento es realizado en otra Institución. La edad de presentación en pacientes con LCP no-HIV es entre los 45-65 años.

El diagnóstico es uno de los grandes retos ya que presenta múltiples formas clínicas y/o radiológicas que lo hace uno de los grandes imitadores y el diagnóstico definitivo es anatomopatológico [3,4]. Las manifestaciones clínicas reportadas de los LPSNC más frecuentes son: Déficit focal (70%), Síntomas Neuropsiquiátricos (43%), Hipertensión Intracraneal (33%), Epilepsia (14%) y síntomas oculares (4%)[9]. La mayoría de las lesiones (85%) son supratentoriales. Los hallazgos imagenológicos clásicos son la hiperdensidad lesional en TC e hipointensidad en las secuencias T1 y T2 de RM, con el medio de contraste presenta una captación homogénea que se le ha descrito como imagen en “bola de nieve” con edema perilesional mínimo a moderado, pero si se encuentra el edema causa un efecto de masa desproporcionado al tamaño (mucho edema y poco efecto de masa)[10].

Se ha descrito que en pacientes inmunocompetentes del 50-70% son lesiones únicas y el resto lesiones múltiples [11]. El tratamiento consiste en dos etapas; 1ª de inducción con Metrotexate (MTX) a altas dosis ( $\geq 1$  gr/m<sup>2</sup>) para garantizar la penetración meníngea y una 2ª de consolidación: en pacientes menores de 60 años se utiliza Radioterapia y para > 60 años no existe un estándar, pero múltiples grupos lo realizan con altas dosis de Citarabina [5].

La búsqueda intencionada de bibliografía mexicana sobre el tema tanto en literatura en idioma inglés como en español arroja un solo antecedente de dicha enfermedad en nuestro país, el trabajo del Dr. Guinto-Balanzar encontró 22 pacientes atendidos en un periodo de 10 años en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, este importante trabajo muestra resultados descriptivos exclusivos a la población mexicana, aunque no hace ningún análisis de que variables pudiesen tomar significancia estadística en nuestra población. La premisa de esta tesis se basa en dar respuesta a este problema

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El LPSNC es una patología de alta morbilidad y mortalidad con impacto sobre factores funcionales del paciente y la sociedad: laboral-económico, familiar y social. Pese a los tratamientos actuales el pronóstico global es relativamente favorable. Como se mencionó los factores más aceptados pronósticos corresponden a la edad y el KPS inicial. Mucho de los otros factores conocidos y/o en proceso de validación como marcadores tumorales, localización, perfil, molecular no han sido descritos previamente en población mexicana.

¿Coincide el comportamiento global con el de la población mexicana en cuanto a esta patología?

## **HIPÓTESIS**

Las características clínicas y por imagen del LPSNC en población mexicana representan diferente pronóstico de mortalidad en el paciente.

## **OBJETIVOS**

Conocer la relación entre las características de la población mexicana atendida en el INNN afectada por LPSNC y su relación con mortalidad y tiempo de supervivencia global como principal pronóstico en pacientes del INNN, así como si guarda relación con otros desenlaces clínicos y complicaciones.

## **JUSTIFICACIÓN**

Como se mencionó el LPSNC representa el segundo tipo de cáncer primario cerebral más frecuente. A pesar de esto el pronóstico sigue basado en la edad y el KPS del paciente. Hasta el momento y en nuestro conocimiento no existen series mexicanas de este tipo de enfermedad, por lo que desconocemos los pormenores de presentación, pronóstico y supervivencia en nuestro país.

Esta investigación se enfoca en describir las características de la población mexicana atendida en el INNN con diagnóstico de LPSNC y su relación con la mortalidad y supervivencia a lo largo del tiempo.

## METODOLOGÍA

### 1. Diseño

- a. Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, epidemiológico.

### 2. Población y muestra

- a. Universo de estudio: Pacientes en seguimiento en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.
- b. Población de estudio: Pacientes en seguimiento por en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” dentro del periodo 1980-2016 por diagnóstico de linfoma primario de sistema nervioso central.

### 3. Tipo de estudio

- a. Estudio descriptivo.
- b. Pacientes identificados con los criterios de inclusión dentro del archivo institucional en el periodo 1980-2016.

### 4. Criterios de selección del estudio

- a. Criterios de inclusión:
  - i. Pacientes mayores de edad
  - ii. Se debe de conocer la edad al momento del diagnóstico y el KPS inicial.
  - iii. Diagnóstico corroborado mediante confirmación histopatológico.
  - iv. Cuentan con estudio por imagen tipo IRM.
  - v. Se conozca si existió muerte, causa de la misma y fecha o que cuenten con seguimiento por al menos 1 año.
- b. Criterios de exclusión:
  - i. Se desconoce edad al diagnóstico y KPS inicial.
  - ii. No cuenten con IRM inicial o cuentan con otro tipo de imagen.
  - iii. No se sometieron a biopsia.

## 5. Variables

<b>VARIABLE PRIMARIA</b>	
Muerte	Variable independiente, dicotómica, nominal.
Tiempo libre de enfermedad	Variable independiente, cuantitativa discreta, se categorizará en tiempo: meses.
Supervivencia global	Variable independiente, cuantitativa discreta, se categorizará en tiempo: meses
<b>VARIABLE SECUNDARIA</b>	
KPS	Variable dependiente, cuantitativa discreta, se realizó X2. Cuantificada en >70, 50-70, <50%
Edad	Variable dependiente, cuantitativa discreta, se realizó X2.
Localización	Variable dependiente, nominal. Se categorizará en: Frontal, temporal, parietal, occipital, profundo, bilateral. A realizar pruebas estadísticas no paramétricas.
Sexo	Variable dependiente, nominal.
Síntomas	Variable dependiente, dicotómica, nominal. Se realiza subcategoría en: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Datos focales y subclasificación de estos</li> <li>2. Cefalea</li> <li>3. Hipertensión intracraneal</li> <li>4. Síntomas oculares</li> </ol>
Tratamiento adyuvante	Variable dependiente, nominal. Se categorizará en: Radioterapia, quimioterapia o ambas. Se realiza subcategoría de acuerdo con el tratamiento o modalidad correspondiente.
Escolaridad	Variable dependiente, nominal.
Epilepsia	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SI</li> <li>2. NO</li> </ol>
Tipo de crisis	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con el fenotipo clínico: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. FOCAL SIMPLE</li> <li>2. FOCAL COMPLEJA</li> <li>3. FOCAL SECUNDARIAMENTE GENERALIZADA</li> <li>4. GENERALIZADA</li> </ol>

Estado epiléptico	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia: 1. SI 2. NO
Fármaco antiepiléptico	Variable dependiente, nominal. Se categorizó de acuerdo con el tipo de fármaco utilizado: 1. DFH 2. CBZ 3. OXC 4. LEV 5. VPA 6. TPM 7. LMT 8. CLZ O BENZODIACEPINAS
IRM: espectroscopia y comportamiento	Variable dependiente, nominal. Con diferentes subcategorías de acuerdo al tipo de comportamiento por espectroscopia y el pico molecular mostrado (colina, creatina, NAA, lactato, mioinositol y lípidos)
rCBV	Acrónimo de volumen cerebral sanguíneo relativo. Variable dependiente, cuantitativa discreta, se categorizará de acuerdo a su valor 0-X.
PRS	Porcentaje de recuperación de señal. Variable dependiente, cuantitativa discreta, se categorizará de acuerdo con su valor 0-X.
Esteroide	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia: 1. SI 2. NO
Respuesta objetiva	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia: 1. SI 2. NO
Respuesta radiológica	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia: 1. SI 2. NO
Comportamiento T1	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia:

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Isointenso</li> <li>2. Hipointenso</li> <li>3. Hiperintenso</li> </ol>
Comportamiento T2	<p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Isointenso</li> <li>2. Hipointenso</li> <li>3. Hiperintenso</li> </ol>
Aspecto en IRM	<p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bola de nieve</li> <li>2. Anillo</li> <li>3. CLIPPERS</li> <li>4. Multifocal</li> </ol>
Numero de lesiones	Variable independiente, cuantitativa discreta, se categorizará de acuerdo con su valor 0-X.
Lado afectado	<p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Izquierdo</li> <li>2. Derecho</li> </ol>
Sitio afectado	<p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con su localización anatómica:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Por lóbulo</li> <li>2. Profundo</li> <li>3. Infratentorial</li> </ol>
Edema perilesional	<p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia y en base al índice edema/desviación de línea media:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No existe</li> <li>2. Leve</li> <li>3. Moderado</li> <li>4. Severo</li> </ol>
Tipo de intervención	<p>Tipo de procedimiento realizado para el diagnóstico histopatológico.</p> <p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Resección</li> <li>2. Biopsia cerebral</li> <li>3. Biopsia vítrea</li> </ol>

	4. Punción lumbar
Inicio de los síntomas	Variable dependiente, cuantitativa discreta, se categorizará en tiempo: mes: año.
Fecha de diagnostico	Variable dependiente, cuantitativa discreta, se categorizará en tiempo: mes: año.
Radioterapia	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia: 1. SI 2. NO
Tipo de radioterapia	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con: 1. Cerebral total 2. Radioquimioterapia 3. Estereotaxia
Dosis total radioterapia	Variable dependiente, cuantitativa discreta, se categorizará de acuerdo con su valor 0-X.
Numero de sesiones de radioterapia	Variable dependiente, cuantitativa discreta, se categorizará de acuerdo con su valor 0-X.
Toxicidad por radioterapia	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia: 1. SI 2. NO Con subclasificación de acuerdo con el tipo de reacción y sistema afectado.
Quimioterapia	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia: 1. SI 2. NO
Esquema de quimioterapia	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con el fármaco o esquema empleado.
Numero de ciclos	Variable dependiente, cuantitativa discreta, se categorizará de acuerdo con su valor 0-X.
Respuesta subjetiva	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia: 1. SI 2. NO
Respuesta radiológica	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia:

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. SI</li> <li>2. NO</li> </ol>
Via intratecal	<p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SI</li> <li>2. NO</li> </ol>
Efecto adverso a quimioterapia	<p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SI</li> <li>2. NO</li> </ol>
Histología	<p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con el reporte histopatológico:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Células B</li> <li>2. Células T</li> <li>3. Células no B no T</li> </ol>
Subtipo	<p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con el reporte histopatológico y los marcadores específicos para cada tipo de linfoma.</p>
Grado de malignidad	<p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con el reporte histopatológico.</p>
Proteínas en LCR	<p>Variable dependiente, cuantitativa discreta, se categorizará de acuerdo a su valor 0-X.</p>
Celularidad en LCR	<p>Variable dependiente, cuantitativa discreta, se categorizará de acuerdo a su valor 0-X.</p>
Glucosa en LCR	<p>Variable dependiente, cuantitativa discreta, se categorizará de acuerdo con su valor 0-X.</p>
KI67	<p>Variable dependiente, cuantitativa discreta, se categorizará de acuerdo con su valor 0-X.</p>
Recurrencia	<p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SI</li> <li>2. NO</li> </ol>
Tratamiento de la recurrencia	<p>Variable dependiente, nominal.</p> <p>Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sin nuevo tratamiento</li> <li>2. Quimioterapia</li> <li>3. Radioterapia</li> <li>4. Radioquimioterapia</li> </ol>

Respuesta a tratamiento por recurrencia	Variable dependiente, nominal. Se categorizará de acuerdo con su presencia o ausencia: 1. SI 2. NO
---	---

## 6. Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo y exploratorio para conocer el comportamiento de los datos, es decir, detectar la distribución de cada una de las variables y comprobar una adecuada captura de los datos. Se detectó por medio de medidas de tendencia central y de dispersión, qué variables tuvieron un comportamiento normal para poder ser evaluadas con estadísticas paramétricas o no paramétricas según correspondiera.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

## **CONSIDERACIONES FINANCIERAS**

### 1) Recursos humanos:

- a) Investigador principal: Enrique Gómez Figueroa: Actividad asignada: elaboración de protocolo, recopilación y análisis de información, concluyendo con divulgación de resultados.
- b) Investigador secundario: Dr. Alberto González Aguilar.

### 2) Actividad:

- a) Asesoría en la formulación del protocolo, selección de pacientes, análisis estadístico.

### 3) No involucra ningún recurso económico agregado a los ya empleados para su atención.

## RESULTADOS

### Datos sociodemográficos

La base de datos analizada en conjunto contaba con 10,538 pacientes, el 2% representaba Linfomas Cerebrales primarios. En un total de 215 casos sólo 79 casos contaron con la información indispensable para el análisis y se eliminaron 5 casos porque en los estudios de extensión se descubrió un Linfoma sistémico. La edad promedio de los casos fue de 52 años (rango 23-83 años), el seguimiento promedio de los pacientes fue 30 meses (rango 2-92 meses). Por sexo el 45 % fueron mujeres y el 55% fueron hombres. El 36.7 % fueron mayores de 60 años. Todos los pacientes eran VIH negativos.

### Manifestaciones Clínicas e Imagen

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas fueron déficit motor y alteraciones cognitivas. **Tabla 1.** Al momento del diagnóstico se documentó un 18.4% que presentaban infiltración meníngea. En todos los casos se contaba con estudio de Resonancia Magnética y se observó el comportamiento de la siguiente distribución: en T2 fueron hiperintensos 31/76 (40.7%), Hipointensos 39/76 (51.3%) e Isointensos en 6/76(7.8%). La Captación de contraste fue: Sin captación 5/76 (6.5%), captación débil 8/76 (10.5%), captación moderada 17/76 (22.3%) y captaron de forma intensa 46/76 (60.5%). Edema: No presentaban edema en 20/76 (26.3%), edema débil 22/76 (28.9%), 16 edema moderado 16/76 (21%) y edema importante 18/79 (23.6%). Por localización se ilustra en **Tabla 2.** El diagnóstico fue realizado en 63/79 casos por biopsia (79.7%), en 7/79 mediante exéresis del tumor (8.8%) y 6/79 (7.5%) casos por citología de LCR. La histología fue en 74 casos Linfoma B difuso de células grandes, 1 caso Linfoma del manto y un caso linfoblástico. Se contaba con determinación de ki67 en 26 casos con un promedio de 61 mitosis/campo. Se realizó Punción Lumbar en 54 pacientes; Proteínas promedio 118mg/dL (rango 24-650), Glucosa en LCR, 59.2% fue normal, 12.9% con hipoglucorraquia y 27.7% con hiperglucorraquia; la celularidad con 28 células promedio (rango de 1-330) y 12 (15%) casos con infiltración tumoral.

## Tratamiento

El tratamiento fue en su gran mayoría a base de Metrotexate a Altas dosis (MAD). **Tabla 3.** El tiempo libre de enfermedad fue: Paliativos 2 meses, Quimioterapia sola 16 meses, Radioterapia sola 27 meses y Radioquimioterapia 35 meses **Figura 1.** De los pacientes que recibieron puramente quimioterapia 7 pacientes recibieron CHOP, 7 pacientes MTX, TMZ y Citarabina (protocolo TEMA), 21 pacientes sólo MTX y 9 pacientes MTX y Aracitina siendo el protocolo con MTX/TMZ/AraC el que tuvo la supervivencia más prolongada **Figura 2.** La Respuesta Radiológica con CHOP fue 30 %, MTX solo 35%, MTX/Ara 40% y META 55%, Radioterapia sola 57%, Radioquimioterapia 75%, esta última con un valor  $p$  de 0.04493

## Toxicidad

De los 29 casos tratados con Radioterapia encontramos 6 casos (20%) de Leucoencefalopatía de los cuales 3 pacientes eran mayores de 60 años sin encontrar algún factor predisponente más que el tratamiento. De la toxicidad asociada a la Quimioterapia se presentó 54.2% algún Grado de Toxicidad, pero solo un 30% presentó toxicidad grave (Grado 3 o 4) y hubo 4 casos de muerte asociada a la toxicidad (5%). **Tabla 4.**

## Factores Pronósticos

Analizamos los factores pronósticos conocidos (edad y KPS) mediante análisis multivariado de Cox y analizamos las características clínicas, imagen, proteínas en LCR, infiltración meníngea y tipo de tratamiento, los factores pronósticos favorables en el análisis multivariado en el Tiempo Libre de Enfermedad y Tiempo Supervivencia Global fueron la edad y el uso de la Radioterapia el resto de los factores analizados no fueron significativos. Resalta que en nuestro estudio la combinación radioquimioterapia con cualquiera de los agentes también resultaba significativo para la supervivencia. **Tabla 5.**

TABLA 1. Frecuencia de manifestación clínica de PCNSL.

<b>MANIFESTACIÓN CLINICA</b>	<b>%</b>	<b>n</b>
<b>Alteración cognitiva</b>	<b>52.6</b>	<b>40</b>
<b>Alteración alerta</b>	<b>10.5</b>	<b>8</b>
<b>Afasia</b>	<b>26.3</b>	<b>20</b>
<b>Apraxia</b>	<b>36.8</b>	<b>28</b>
<b>Alteraciones del comportamiento</b>	<b>25.0</b>	<b>19</b>
<b>Cefalea</b>	<b>31.6</b>	<b>24</b>
<b>Déficit motor</b>	<b>60.5</b>	<b>46</b>
<b>Déficit sensitivo</b>	<b>19.7</b>	<b>15</b>
<b>Síndrome cerebeloso</b>	<b>15.8</b>	<b>12</b>
<b>Ataxia</b>	<b>13.2</b>	<b>10</b>
<b>Hemianopsia</b>	<b>6.6</b>	<b>5</b>
<b>Alteraciones en nervios de cráneo</b>	<b>3.9</b>	<b>2</b>
<b>Alteraciones oculares</b>	<b>15.8</b>	<b>12</b>
<b>Epilepsia</b>	<b>14.5</b>	<b>11</b>
<b>Síntomas sistémicos</b>	<b>5.3</b>	<b>4</b>

**TABLA 2. Localización por MRI de PCNSL.**

LOCALIZACIÓN	%	N
Cuerpo caloso	11.8	9
Periventricular	19.7	15
Nucleos de la base	13.2	10
Frontal	35.5	27
Temporal	10.5	8
Parietal	10.5	8
Occipital	6.6	5
Cerebelo	9.2	7
Hipofisis	2.6	2
Tallo cerebral	2.6	2
Dural	2.6	2
Medula espinal	1.3	1
Infiltración meníngea	15.8	12
Ventriculitis	5.3	4
<b>NUMERO DE LESIONES</b>		
Unica	75.0	57
Multiples	25.0	19
<b>LADO AFECTADO</b>		
Derecho	34.2	26
Izquierdo	40.8	31
Bilateral	25.0	19

**TABLA 3. TLE y SG con cada modalidad de tratamiento.**

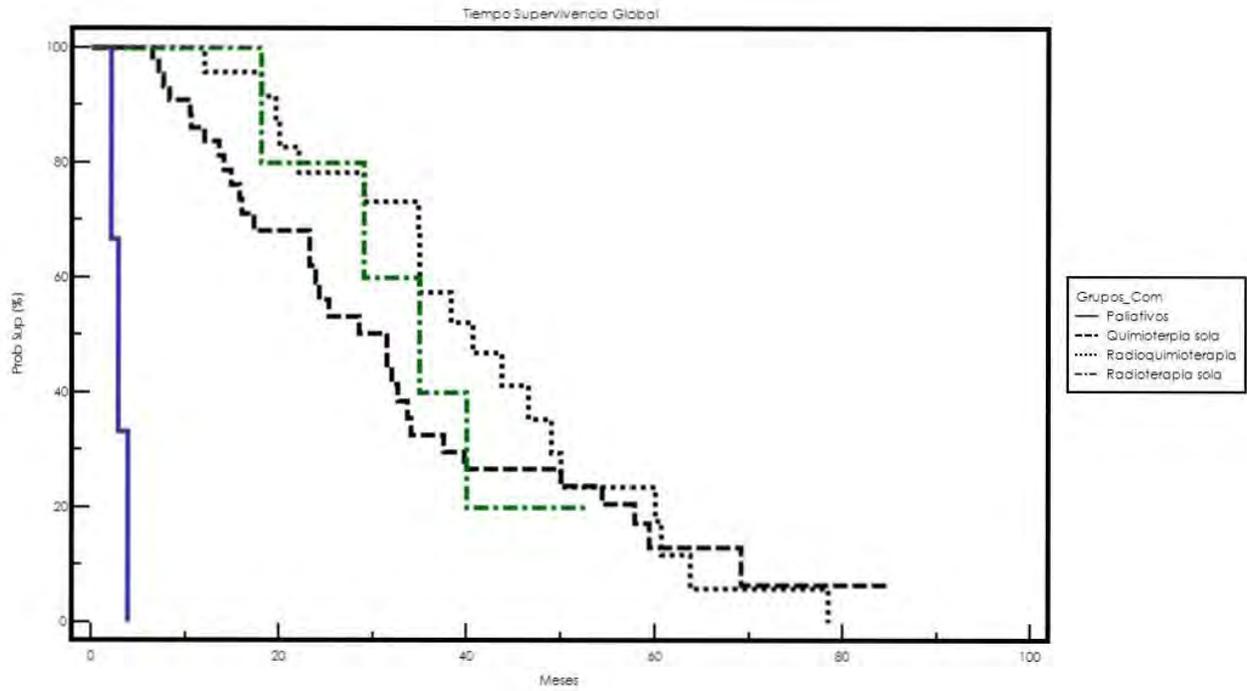
TRATAMIENTO	%	TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD (MESES)	TASA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL(MESES)	% RESPUESTA RADIOLOGICA
RADIOTERAPIA	38.2			
QUIMITERAPIA	89.5			
Solo RADIOTERAPIA	6.6	27	35	57%
Solo QUIMIOTERAPIA	57.8	16	31.5	40%
RADIOQUIMIOTERAPIA	31.6	34.8	40.6	75%
PALIATIVOS	3.9	1.9	2.9	
<b>PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA n=44</b>				
CHOP	16	12	13.6	30%
META	16	34	36.8	55%
MTX	48	15.4	24.2	35%
METX/AraC	20	17.4	31.5	40%

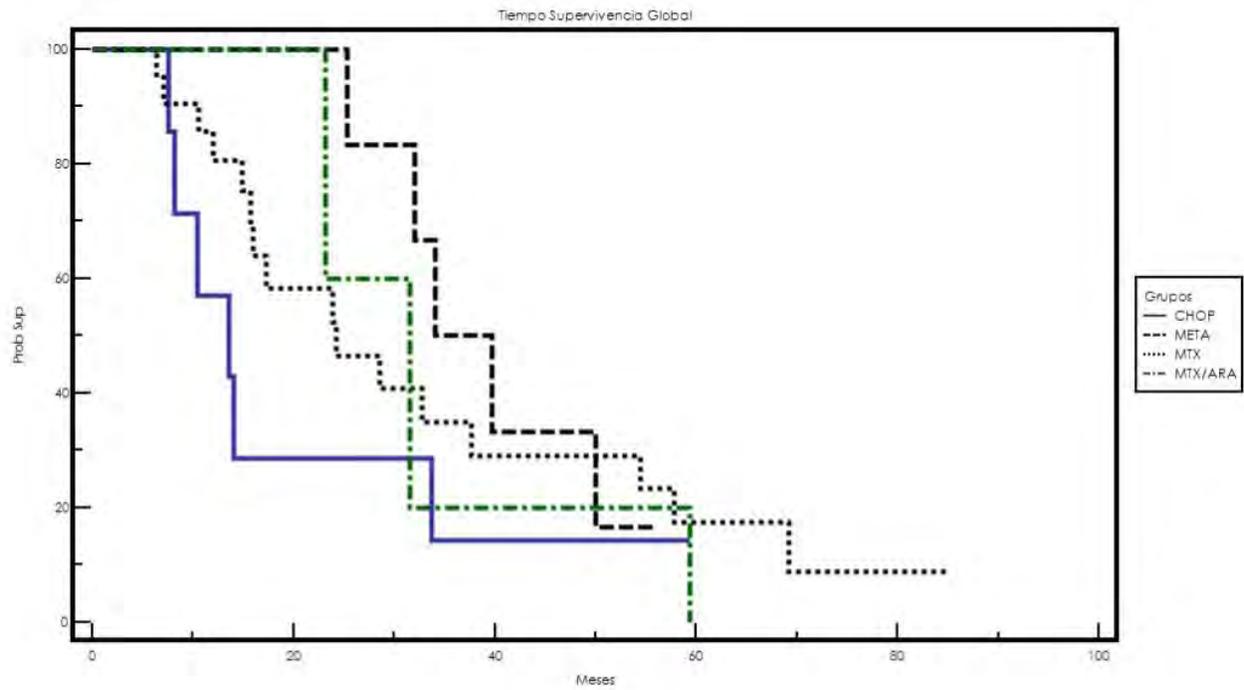
**TABLA 4. Frecuencia de cualquier forma de toxicidad asociada al tratamiento mediante radio o quimioterapia.**

<b>TOXICIDAD</b>	<b>CUALQUIER GRADO TOXICIDAD</b>	<b>TOXICIDAD GRAVEDAD</b>
HEMOGLOBINA	28.6	4.3
LEUCOCITOS	24.3	12.9
NEUTROPATIA Y FIEBRE		11.4
PLAQUETAS	21.4	11.4
RENAL	24.3	7.1
HEPÁTICO	20.0	10.0
PULMONAR	2.9	2.9
INFECCIOSA	20.0	1.4

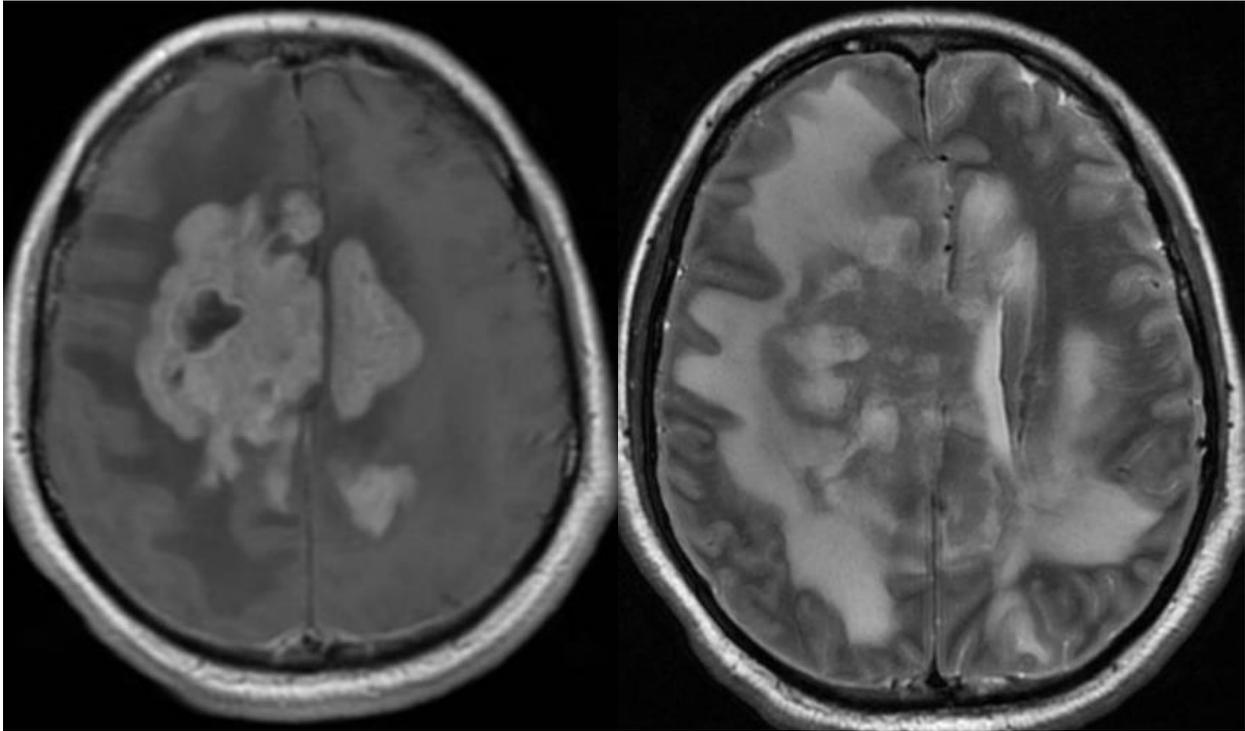
**TABLA 5. Variables estadísticamente significativas que afectan a SG. Se muestra KFS porque se describió previamente como una variable estadísticamente significativa <sup>28,29</sup>.**

<b>VARIABLE</b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>
<b>EDAD</b>	<b>0.0497</b>	<b>1.0002-1.0551</b>
<b>KPS*</b>	<b>0.9217</b>	<b>0.9794-1.0233</b>
<b>RADIOTERAPIA</b>	<b>0.0390</b>	<b>0.2135-0.9569</b>
<b>RADIOQUIMIOTERAPIA</b>	<b>0.0493</b>	<b>0.3324-0.675</b>
<i>*Karnofsky performance status</i>		

**FIGURA 1. Kaplan-Meier que muestra la SG para cada agente quimioterápico.**

**FIGURA 2. Kaplan-Meier muestra la SG en meses para cada modalidad de tratamiento.**

**FIGURA 3. Aspecto clásico de "bola de nieve" en MRI que muestra secuencias T1 y T2.**



**Observe la tasa desproporcionada entre la lesión y el edema circundante y la lesión bilateral pero no muy deformante.**

## DISCUSIÓN

Los LPSNC representan alrededor del 4% de todos los tumores cerebrales primarios y el 1-2% de los linfomas malignos no hodgkinianos[6]. En las últimas décadas se ha producido un crecimiento lentamente progresivo en su incidencia y se han convertido en el segundo tumor cerebral maligno más frecuentes en EE. UU. solo detrás de los gliomas[7,8]. En cuanto a la distribución por sexos, en nuestro trabajo observamos una mayor prevalencia en hombres. El presente trabajo no fueron incluidos los pacientes con HIV ya que el número de casos atendidos en el centro es mínimo y su seguimiento es realizado en otra Institución. La edad de presentación en pacientes con LCP no-HIV es entre los 45-65 años, en nuestra serie la edad fueron 52 años que corresponde con lo reportado y el 70.8 % de los pacientes fueron mayores de 40 años. Las manifestaciones clínicas reportadas de los LPSNC más frecuentes son: Déficit focal (70%), Síntomas Neuropsiquiátricos (43%), Hipertensión Intracraneal (33%), Epilepsia (14%) y síntomas oculares (4%)[9], los síntomas encontrados fueron muy similares en nuestra población **Tabla 1**. La mayoría de las lesiones (85%) son supratentoriales. Los hallazgos imagenológicos clásicos son la hiperdensidad lesional en TC e hipointensidad en las secuencias T1 y T2 de RM, con el medio de contraste presenta una captación homogénea que se le ha descrito como imagen en “bola de nieve” con edema perilesional mínimo a moderado, pero si se encuentra el edema causa un efecto de masa desproporcionado al tamaño (mucho edema y poco efecto de masa) [10]. **Figura 3**. Se ha descrito que en pacientes inmunocompetentes del 50-70% son lesiones únicas y el resto lesiones múltiples, en nuestra serie 75% fueron únicas y 25% múltiples[11]. La localización más frecuente fue Periventricular, hemisférica, cuerpo calloso, siendo infrecuente lesiones en el tallo cerebral o intramedulares. El comportamiento por imagen en nuestra serie fue de localización más común supratentorial representando el 74% con la siguiente distribución: 43% involucraban lóbulo frontal, 16% como periventriculares y/o ventriculitis, 14% involucraban los núcleos de la base y el tálamo, 10% tenían localización parietooccipital, 9% de predominio temporal, 8% como periventriculares y/o ventriculitis. El comportamiento global por imagen era predominantemente en patrón bola de nieve con 82%; el resto se distribuyó en: lesión en diana o anillo 8%, Leucoencefalopatía difusa 4%, exclusivamente ventriculitis 3%, Linfomatosis y CLIPPERS alrededor del 2% respectivamente. Llama la atención a su vez el comportamiento de la

lesión en secuencia T2, siendo de carácter hipointenso en 51%, hiperintenso en 40% e isointenso en 9%. Respecto a la captación del contraste 82% captaron de forma homogénea, 10% captaron parcialmente o de forma heterogénea y solo el 8% no captó. De igual forma la mayoría de las lesiones (75%) provocaron edema perilesional de diferentes grados.

El *gold standard* para el diagnóstico está basado en la obtención de biopsia por estereotaxia [12,13], sin embargo y de acuerdo a los lineamientos de la Sociedad Europea de Neurooncología la obtención de LCR o de fluido vitreo pueden diferir la necesidad de intervención invasiva si el paciente presenta un cuadro clínico y radiológico sugerente y es revisado por un patólogo experto[13]. La sensibilidad conocida para el análisis de LCR es variable y heterogénea (2-50% según las series)[14-15] se presenta desde el 23% si se combina el análisis inmunohistoquímico con citopatología[16], si se realiza citometría de flujo la sensibilidad puede llegar al 50%[17]; en nuestra serie los casos diagnosticados exclusivamente mediante análisis de LCR fueron sometidos sólo a citopatología convencional e inmunohistoquímica pero analizados bajo criterio de neuropatólogo experto. La toma de muestra de la lesión se individualizó cada paciente pero si el diagnóstico de ingreso era LCP, el protocolo de nuestra Institución es biopsia por estereotaxia como primera opción, el diagnóstico por esta vía se realizó en un 79.7%, en un 8.8% se realizó una exéresis completa de la lesión ya que el diagnóstico era de lesión glial de alto grado, el 7.5% fue realizado mediante citología de LCR, ningún caso fue diagnosticado por citología de vítreo. La gran mayoría de los LPSNC fueron LNH de tipo B difusos de células grandes (97%), solo dos casos que fueron un Linfoma del manto y una variedad inmunoblástica, coincidiendo con lo reportado en la literatura[8,9]. Detectamos infiltración meníngea en un 15.8%, el diagnóstico de la infiltración Leptomeningea depende de múltiples factores como el tiempo de procesamiento de la muestra, la cantidad de LCR, la repetición de la PL[14,15] que depende de centro a centro, esto podría explicar la frecuencia más baja de la detección Leptomeningea en nuestra serie.

### **Tratamiento**

Los corticoides son citolíticos para el LPC y pueden causar una respuesta parcial o total en el 40% de los pacientes; sin embargo esta es de poca duración y no tiene efecto curativo ni predice una

mejor evolución aunque se ha asociado a quimiosensibilidad[7,18]. La presente serie encontró una respuesta radiológica a los esteroides en un 5% (4 casos) de los casos obteniendo una respuesta completa (3 casos) o una respuesta parcial (1 caso) pero la respuesta subjetiva clínica se encontró presente en un 46.7%. El 93% de los pacientes fueron tratados mediante quimioterapia bajo los siguientes esquemas: 44% recibieron monoterapia con MTX, 15% combinación MTX/ARA, 13% esquema CHOP y 28% recibieron tratamiento combinado mediante radioquimioterapia. La respuesta para nuestra serie se distribuyó de la siguiente manera: 40% lograron remisión completa, 50% respuesta parcial y 10% no tuvieron respuesta al tratamiento. La supervivencia promedio para los pacientes tratados exclusivamente con quimioterapia fue de 22 meses. En promedio los pacientes que recibieron alguna forma de tratamiento con MTX alcanzaron 24 meses. El tratamiento más eficaz documentado es MTX a dosis alta. Secundario a su efecto de gradiente osmótico sobre la barrera hematoencefálica y subsecuente los niveles adecuados en SNC[19-21]. El uso de quimioterapia combinada seguido de radioterapia ha demostrado además incrementar la supervivencia a una media de 32-60 meses comparado con radioterapia sola[22]. De acuerdo a los resultados en el presente estudio, el uso de cualquier tipo de combinación quimioterapéutica con radioterapia ofrece la mayor tasa de supervivencia con una media de 35 meses. Sin embargo nuestros resultados no son robustos ni ofrecen significancia estadística en cuanto a que agente debe ser utilizado en combinación con MTX. A la fecha el tratamiento óptimo sigue siendo investigado[13,21,22]. La Terapia CHOP mostró los resultados más modestos y la menor tasas de respuesta y su uso en linfomas sistémicos no debe traspolarse a los LPC.

### **Toxicidad**

Aunque ambas modalidades de tratamiento solas y en combinación ofrecen una supervivencia mayor, cada modalidad contribuyó a neurotoxicidad significativa que incluso puede presentar un efecto sinérgico. Se han reportado que incluso el riesgo acumulativo de neurotoxicidad a 5 años es de 24%[23]. Destaca la prevalencia de ésta en nuestra serie: para radioterapia 20% y para quimioterapia hasta 54% de los pacientes presentaron un grado de toxicidad. La forma más común de presentación era con leucoencefalopatía crónica (10%) que se presentó en pacientes

tratados con CHOP o MTX. Fuera de los efectos neurotóxicos el 27% presentó algún tipo de toxicidad hematológica siendo más frecuente la combinación anemia/neutropenia, 18% presentó algún grado de falla renal y 15% daño hepático de leve a moderado. Dos de los pacientes requirieron hospitalización por comorbilidades asociadas a estos efectos: presentando neumonía adquirida en la comunidad y otro paciente absceso cerebral.

### **Factores Pronósticos**

El modelo pronóstico del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center está basado en la edad y el performance status[24]. El IELSG (International Extranodal Lymphoma Study Group) además identifica la edad mayor a 60 años, la hiperproteínoorraquia, DHL elevado y el involucro de estructuras profundas (periventricular, tallo, cerebelo y núcleos de la base) se asocian a peor pronóstico[25]. En nuestro estudio no encontramos variable clínica con significancia fuera de estas previamente descritas pero siendo pacientes desde 1980 son altamente heterogéneos en su diagnóstico, manejo y seguimiento que se refleja en este último análisis.

## CONCLUSIONES

La experiencia reportada en este trabajo representa uno de los pocos estudios en población Latinoamericana sobre el Linfoma primario de SNC en pacientes inmunocompetentes y como fortaleza nuestros hallazgos son concordantes con los reportados previamente a nivel internacional. Sin embargo, bajo la limitación de tratarse de un estudio retrospectivo resalta la comprobación del mejor pronóstico asociado a tratamiento combinado con radioquimioterapia. El Linfoma representa una patología tumoral con alta respuesta clínico-radiológica al tratamiento, aunque la respuesta no es duradera; pero en comparación con las metástasis cerebrales o Glioma con una respuesta radiológica pobre es fundamental su identificación temprana y manejo multidisciplinario para el mejor pronóstico de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalez-Aguilar A, Houillier C, Soussain C, Hoang-Xuan K. Management of primary central nervous system lymphoma. *Rev Neurol (Paris)* 2011 Oct; 167:721-8.
2. González-Aguilar A, Soto-Hernández JL. The management of primary central nervous system lymphoma related to AIDS in the HAART era. *Curr Opin Oncol* 2011; 23:648-53.
3. Taylor JW, Flanagan EP, O'Neill BP, Siegal T, Omuro A, Deangelis L et al.. Leptomeningeal lymphoma: International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Neurology* 2013; 81:1690-6.
4. Limousin N, Praline J, Motica O, Cottier JP, Rousselot-Denis C, Mokhtari K, et al. Brain biopsy is required in steroid-resistant patients with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurooncol* 2012;107:223-4.
5. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015; 2:e251-9.
6. Dolecek T., Propp J. M., Stroup N. E., Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol* 2012; v1–v49.
7. Deckert M, Engert A, Bruck W, Ferreri AJ, Finke AJ, Illerhaus G et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia* 2011, 1797–1807.
8. Krogh-Jensen M, D'Amore F, Jensen MK, Christensen BE, Thorling K, Pedersen M et al.. Clinicopathological features, survival and prognostic factors of primary central nervous system lymphomas: trends in incidence of primary central nervous system lymphomas and primary malignant brain tumors in a well-defined geographical area. Population-based data from the Danish Lymphoma Registry, LYFO, and the Danish Cancer Registry. *Leuk Lymphoma* 1995; 19:223.

9. Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, Gruber ML, Louis DN, Cohen H. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer* 1994; 74:1383.
10. Koubska E, Weichet J, Malikova H. Central Nervous System Lymphoma: a morphological MRI study. *Neuro Endocrinol Lett* 2016; 37:318-324.
11. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central Nervous System Lymphoma: Characteristic Findings on Traditional and Advanced Imaging. *Am J Neuroradiol* 2011, 32 (6) 984-992.
12. Deckert M, Brunn A, Montesinos-Rongen M, Terreni MR, Ponzoni M, Primary lymphoma of the central nervous system—a diagnostic challenge. *Hematol Oncol* 2014; 32: 57–67.
13. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Ruda R et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *The Lancet Oncol* 2015, 16: e322 - e332.
14. Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M, Gluck JT, De Angelis LM. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications. *Ann Neurol* 1995; 38: 202-9.
15. Hegde U, Filie A, Little RF, Janik JE, Grant N, Steinberg SM et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; 105: 496-502.
16. Preusser M, Woehrer A, Koperek O, Rottenfusser A, Dieckmann K, Gatterbauer B et al. Primary central nervous system lymphomas: a clinicopathological study of 75 cases. *Pathology* 2010; 42:547–552.
17. Baraniskin A., Schroers R. Modern cerebrospinal fluid analyses for the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. *CNS Oncology* 2014; 3:1,77-85.
18. Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999; 43(3):237-9.
19. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (GPCNSLSG1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1036–1047.

20. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002; 58, 1513–1520.
21. Bergner N, Monsefi I, Illerhaus G, Engert A, Skoetz N. Role of chemotherapy additional to high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Cochrane Database Sys Rev* 2012; 11.
22. DeAngelis LM., Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ. Combination chemotherapy radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group study 93–10. *J. Clin. Oncol.* 20, 4643–4648 (2002).
23. Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, Kim AK, Correa DD, Yahalom J et al. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2005; 62(10):1595–600.
24. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom K, Berkey B, Curran W et al. Primary Central Nervous System Lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Model. *J Clin Oncol* 2006; 36: 5711-5715
25. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003; 21:266–72.