

11232



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN
PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

T E S I S

Q U E P R E S E N T A

DR. VICTOR MANUEL ARTEAGA LARIOS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA

ESPECIALIDAD EN NEUROCIRUGIA

ASESORES: DR. GERARDO GUINTO BALANZAR

DR. IGNACIO FELIX ESPINOZA



IMSS

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2006

0347916



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES
INMUNOCOMPETENTES

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: VICTOR MANUEL
ARTEAGA LARIOS
FECHA: 20 Sep 05
FIRMA: [Firma]

TESIS QUE PRESENTA
DR. VICTOR MANUEL ARTEAGA LARIOS
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
NEUROCIRUGIA

ASESORES: DR. GERARDO GUINTO BALANZAR
DR. IGNACIO FELIX ESPINOZA

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2006



UMAE
HOSPITAL ESPECIALIDADES
C.M.N. SIGLO XXI

RECIBIDO
19 SEP 2005

PA 
DOCTORA

NORMA LETICIA JUAREZ DIAZ GONZALEZ
JEFE DE LA DIVISION DE
EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD


DOCTOR
GUERARDO GUINTO BALANZAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
C.M.N. SIGLO XXI


ASESORÉS:
DR. GERARDO GUINTO BALANZAR
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. IGNACIO FELIX ESPINOZA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI


i

DEDICATORIA

A Dios por que siempre ha estado con migo.

A mis padres (Victor Arteaga y Nubia Larios) por su apoyo incondicional y guía en mi camino.

A mis hermanos (Sabrina, Verónica, Soraya y Fabricio) compañeros en este viaje.

A Gaby por lo que esta por escribirse.

INDICE

HOJA DE FIRMAS	i
DEDICATORIA	ii
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODOS	2
RESULTADOS	2
DISCUSION	5
BIBLIOGRAFIA	8

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

Gerardo Guinto Balanzar,* Ignacio Félix Espinoza,** Norma C. Arechiga Ramos,*** Victor M. Arteaga Larios,* Kalman Kovacs****

Resumen

El linfoma primario del sistema nervioso central ha sido tradicionalmente reportado en pacientes que padecen síndromes de inmunodeficiencia, pero en fechas recientes, se han encontrado casos con una frecuencia cada vez mayor en inmunocompetentes.

En el presente trabajo hemos analizado en forma retrospectiva a 22 pacientes inmunocompetentes con diagnóstico confirmado de linfoma primario encefálico. El promedio de edad en este grupo fue de 65 años y con una relación equitativa hombre/mujer. El tiempo de evolución del cuadro clínico fue de 80.4 días y estuvo dominado por cefalea y déficit neurológico focal. En 4 pacientes se encontraron lesiones múltiples, mientras que el resto se trataba de lesiones únicas, con localización predominante en la región periventricular de los hemisferios cerebrales. Todos los pacientes fueron inicialmente manejados con esteroides y sometidos a toma de biopsia por Estereotaxia. La variedad histológica encontrada con mayor frecuencia fue la de células grandes difusas y la totalidad de los casos reaccionaron positivamente a antígenos de células B en la Inmunohistoquímica. Los 22 pacientes fueron tratados con radioterapia y diez de ellos además con quimioterapia con metotrexate. La sobrevida promedio fue de 11 meses en los pacientes radiados y 36 meses en los que se agregó quimioterapia.

Palabras clave: Tumor cerebral, Linfoma primario del sistema nervioso central Biopsia estereotáctica, Quimioterapia, Radioterapia.

Summary

Primary central nervous system lymphoma has been traditionally found in patients with immunodeficiency syndromes; however, there is an increasing number of immunocompetent patients with this tumor that have been reported recently.

In this paper we have retrospectively analyzed 22 immunocompetent patients with a confirmed diagnosis of primary lymphoma of the brain. The average age in this group was 65 year-old with an equal ratio male/female. The evolution time of the clinical course was 80.4 days and it was dominated by headache and focal neurological deficit. In 4 patients multiple lesions were found, while the remaining presented unique lesions mainly located in the periventricular area of cerebral hemispheres. All the patients were initially managed with steroids and submitted to a Stereotactic biopsy. The majority of tumors were histologically classified as diffuse large cells and all of them showed a positive reaction to B-cell antigens on Immunohistochemistry. The 22 patients were treated with radiotherapy and, in 10 of them; chemotherapy with methotrexate was also indicated. The main survival time was 11 months in those patients treated with radiotherapy alone and increased to 36 months when chemotherapy was added.

Key words: Brain tumor, Primary central nervous system lymphoma, Stereotactic biopsy, Chemotherapy, Radiotherapy.

Servicios de Neurocirugía (*), Neuropatología (**) y Neurología (***) del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en México, D.F. Servicio de Neuropatología (****) del St. Michael's Hospital en Toronto, Canadá.

Introducción

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) fue descrito inicialmente por Bailey en 1929¹, quien lo denominó sarcoma perivascular, pero fue a partir de 1974 cuando esta neoplasia fue reconocida como una entidad patológica distinta². Se trata de una forma rara de linfoma extranodal confinado al encéfalo y que ha sido encontrado en especial en pacientes que padecen síndromes de inmunodeficiencia, ya sea congénitos o adquiridos. Sin embargo en fechas recientes, es creciente el número de casos que se presentan en pacientes inmunocompetentes (IC), quienes a pesar de tener un patrón histopatológico similar, muestran aspectos patogénicos y clínicos muy diferentes, en especial relacionados con factores pronósticos y terapéuticos. Es por ello que, en el presente trabajo hemos seleccionado a los pacientes con LPSNC inmunológicamente sano, a fin de realizar un análisis objetivo de las manifestaciones clínicas, comportamiento radiológico, aspecto histopatológico, dificultades diagnósticas y terapéuticas, así como consideraciones pronósticas.

Pacientes y métodos

Realizamos un análisis retrospectivo de los pacientes atendidos en nuestra institución durante un período de diez años, con lesiones cerebrales diagnosticadas como LPSNC y quienes no presentaban enfermedad de inmunodeficiencia. En todos los casos se realizó un análisis clínico donde se consideró la edad, sexo, los antecedentes patológicos en especial neoplásicos, los signos y síntomas característicos, así como las medidas terapéuticas empleadas. A todos los pacientes se les realizaron estudios de tomografía computada (TC), resonancia magnética (RM) y pruebas inmunológicas específicas para descartar la presencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades autoinmunes, así como infecciones por otros virus (hepatitis C y

HTLV) o *Helicobacter pylori*. Todos los pacientes fueron sometidos inicialmente a manejo con esteroides por vía intravenosa y posteriormente a toma de biopsia por Estereotaxia de la lesión o lesiones cerebrales; el espécimen fue estudiado, además de la tinción habitual con hematoxilina y eosina, con técnicas de Inmunohistoquímica empleando marcadores específicos para linfocitos B y T. Todos los pacientes fueron sometidos a radioterapia externa una vez establecido el diagnóstico, empleando una dosis total de 40 Gy a todo el encéfalo y los pacientes que aceptaron el protocolo completo fueron tratados además con metrotexate a dosis de 5 a 7 g/m². El período de seguimiento fue de 3 a 72 meses, tiempo en el que, además de la valoración clínica se efectuaban estudios de imagen de control, en especial resonancia magnética.

Resultados

Un total de 22 pacientes fueron los que cumplían los criterios para ser incluidos en la presente serie. La distribución por sexos fue equitativa (cuadro I) con un promedio de edad de 65 años (límites entre 43 y 92 años).

Cinco pacientes presentaban antecedentes neoplásicos heredo-familiares en rama directa: dos carcinomas Cerviño-uterinos, dos adenocarcinomas de pulmón y un carcinoma de células gigantes. En un solo paciente se encontró un antecedente personal neoplásico, dado que le había sido diagnosticado un melanoma diez años antes. El tiempo promedio entre la aparición del primer síntoma y la hospitalización fue de 80.4 días (límites entre 7 y 730 días) el cual fue con mayor frecuencia cefalea asociada a déficit neurológico focal. Un paciente presentó síntomas inespecíficos, tales como febrícula y alteraciones gastrointestinales antes del inicio del cuadro clínico. El promedio de calidad de vida de acuerdo a la escala de Karnofsky en este grupo de pacientes fue de 62.7.

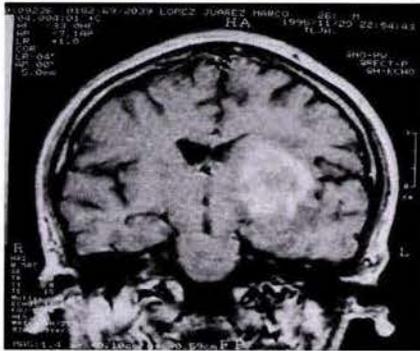


Figura 1.- Corte coronal de RM contrastada que muestra una lesión en la región periventricular izquierda.

Los estudios radiológicos mostraron que 4 pacientes tenían lesiones múltiples, mientras que el resto se trataban de lesiones únicas. La localización específica de cada lesión fue como sigue: 21 en los hemisferios cerebrales (8 parietal, 6 frontales, 4 temporales y 3 occipitales), 6 en núcleos basales, 4 en el cuerpo caloso y 1 en el tallo cerebral. En la tomografía computada las lesiones se apreciaban isodensas con discreta tendencia a la hiperdensidad y con un reforzamiento regular y marcado a la administración del medio de contraste. En la resonancia magnética, las lesiones aparecían iso o discretamente hipointensas en T1, mostrando en evidente y homogéneo reforzamiento con la aplicación del medio de contraste (figura 1); en la fase T2 la mayoría de las lesiones eran hiperintensas, acompañándose de un marcado edema circundante. El tamaño promedio de los tumores fue de 22 mm (límites entre 3 y 57 mm), localizándose la mayoría de ellas en la región periventricular o subcortical, adyacentes a la circulación del líquido cefalorraquídeo; en el cuerpo caloso, reubicaban principalmente en el esplenio (figura3).

Al realizar el procedimiento de biopsia por estereotaxia, solo en tres pacientes el diagnóstico histológico transoperatorio fue reportado como linfoma, dado que el resto de

ellos fueron confundidos con astrocitomas, metástasis o glioblastomas multiformes. El estudio histológico definitivo confirmó el diagnóstico. Con tinción habitual de hematoxilina-eosina, mediante microscopía de luz a menor aumento era posible observar un patrón de infiltración angiocéntrico, formando collares de células tumorales rodeando pequeños vasos cerebrales. Con mayor aumento fue posible observar con más detalle el cúmulo de células, en donde en algunos casos este consistía en una combinación de células grandes y pequeñas pero persistiendo el ordenamiento perivascular (figura 3).

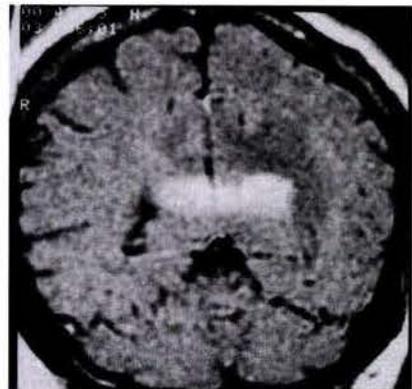


Fig. 2.- Corte sagital de RM contrastada donde se aprecia una lesión en el esplenio del cuerpo caloso.

Sin embargo, en los pacientes con grados más avanzados de la enfermedad, se apreciaban una pérdida de ese ordenamiento perivascular, con invasión de las células tumorales al parénquima cerebral. También se observó con frecuencia, una reacción astrocítica asociada, además de la presencia de macrófagos. La mayoría de los tumores fueron considerados de la variedad de células grandes difusas, de acuerdo a la Clasificación Revisada Europea-Americana de Linfomas (REAL); se encontró un solo caso de la variedad anaplásica.

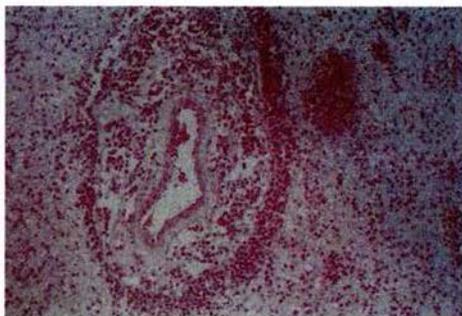


Fig. 3.- Corte histológico con hematoxilina y eosina 250x. Se observa el ordenamiento perivascular de las células tumorales.

Con la inmunohistoquímica, el total de los tumores reaccionaron positivamente a los antígenos CD20 y CD79A, por lo que se consideraron de células B (Figura 4).

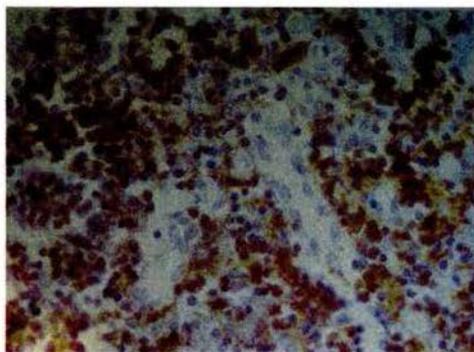


Fig. 4.- Inmunohistoquímica de un linfoma de células B, con la típica angiocentricidad.

Una vez establecido el diagnóstico, todos los pacientes fueron sometidos a radioterapia y solamente 10 de ellos se agregó quimioterapia con metrotexate. La sobrevida promedio en los pacientes tratados solo con radioterapia fue de 11 meses, la cual se incremento a 36 meses cuando se agregó quimioterapia con monofármaco. En la mayoría de los pacientes sometidos al tratamiento combinado (radio y quimioterapia) se notó una franca mejoría no solo en el cuadro clínico, sino en los estudios de imagen realizados durante el seguimiento, donde se apreciaba incluso la desaparición de la lesión o lesiones. El mayor tiempo de sobrevida se encontró en aquellos pacientes que presentaban menor déficit neurológico al momento del diagnóstico, menor edad y mayor tiempo de evolución del cuadro clínico. Dos de los pacientes sometidos a radio y quimioterapia presentaron ataxia y un síndrome demencial progresivo que les afectó notablemente su calidad de vida, uno de ellos falleció al poco tiempo de haber culminado el tratamiento. En este último paciente fue posible realizarle un estudio de RM unos días antes del fallecimiento, la cual mostró una imagen hipointensa difusa subcortical con reforzamiento heterogéneo a la aplicación del medio de contraste, muy sugestiva de leucoencefalopatía.

Cuadro I: Resumen clínico de los pacientes

No	Sexo	Edad	Cuadro clínico	Evolución*	Karnofsky
1	M	48	Cefalea, convulsiones, hemiparesia der.	30	70
2	F	53	Cefalea, monoparesia pélvica der.	40	80
3	F	60	Cefalea generalizada	7	90
4	F	71	Síndrome frontal, hemiparesia izq.	60	60
5	F	75	Cefalea, lateropulsión a la der.	30	80
6	F	55	Cefalea, somnolencia, hemiparesia der.	7	50

7	M	73	Amaurosis, amnesia, hemiparesia der.	30	40
8	M	84	Convulsiones, hemiparesia izq.	90	50
9	M	67	Cefalea, afasia, hemiparesia der.	30	40
10	F	62	Cefalea, depresión, hemiparesia der.	90	70
11	M	43	Cefalea, desorientación lateropulsión	30	60
12	F	52	Monoparesia pélvica izq.	90	80
13	F	68	Hemiplejía izq, febrícula, alt. Digestivas	30	60
14	F	68	Disfagia, disartria, hipoacusia	180	80
15	M	68	Amnesia, hemiparesia izq	60	60
16	M	92	Cefalea, somnolecia, hemiparesia izq.	15	60
17	M	56	Afasia, monoparesia pélvica der.	90	50
18	M	68	Convulsiones, hemiparesia der.	730	70
19	F	63	Cefalea, hemiplejía izq.	8	50
20	F	70	Cefalea, afasia, lateropulsión der.	60	50
21	M	71	Amnesia, temblor generalizado	54	70
22	M	64	Desorientación y cefalea	8	60

*Tiempo de duración del cuadro clínico (en días).

Discusión

El sistema nervioso central es generalmente considerado como un santuario inmunológico, por lo que resulta difícil entender la causa por la cual existan linfomas que primariamente aparecen en este sitio. Para explicar esto, se ha planteado la posibilidad de que, en estos pacientes existe un determinado proceso (hasta el momento desconocido), que atrae las células linfáticas sanguíneas y las estimula a proliferar localmente y presentar una selección clonal³. En otras palabras, parecería que en estos casos, el cerebro pierde algún mecanismo regulador de la proliferación linfática que está normalmente presente en los tejidos periféricos⁴. Se han postulado tres hipótesis para explicar esto⁵: 1) las células B se pueden transformar en alguna parte del organismo, expresando moléculas de adhesión específicas para el endotelio cerebral; 2) las células del linfoma pueden ser sistemáticamente erradicadas por un sistema inmune intacto, pero relativamente protegidas dentro del sistema nervioso central; 3) una lesión inflamatoria intracerebral policlonal puede ser el primer paso, la cual se expande y progresa a un estado neoplásico monoclonal originando

este tumor. Por otro lado, un análisis citogenética de estos tumores ha demostrado anomalías clonales en los cromosomas 1, 6, 7 y 14, así como traslocaciones (1;4), (6;14), (13;18) y (14;21).

El LPSNC representa el 1 al 6% de todas las neoplasias intracerebrales y el 1 a 2 % de los linfomas extranodales⁶. Aún y cuando la frecuencia de la presentación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha incrementado notablemente en la actualidad, la incidencia global de este tumor ha disminuido⁷. Una notable excepción a este hallazgo ocurre en los pacientes IC mayores de 60 años, en quienes la enfermedad ha permanecido sin cambios, sugiriendo que se trata de una entidad patológica distinta.

El promedio de edad reportado en pacientes IC que padecen de LPSNC es de 61 años⁸, lo cual coincide con nuestros hallazgos en la presente serie. De igual forma, no se ha encontrado diferencia estadística respecto al sexo y la frecuencia de aparición de esta enfermedad, mismo que también pudimos corroborar en nuestros pacientes.

Existen algunos factores de riesgo que se han relacionado con una mayor frecuencia de aparición del LPSNC en pacientes IC, los

cuales incluyen: enfermedades autoinmunes (con o sin inmunosupresión), infecciones por virus de la hepatitis C, virus HTLV I/II o *Helicobacter pylori*⁹. En ninguno de nuestros pacientes encontramos esta asociación. De igual manera, ha sido reportado que del 4.5% al 8% de los pacientes presentan historia genética de cáncer, en especial leucemia o adenocarcinoma y que ha sido referido como un indicador de mal pronóstico. En la presente serie, de los 5 pacientes con carga genética para enfermedades neoplásicas, solo dos de ellos se trataban de adenocarcinomas, lo cual no repercutió en el pronóstico. A diferencia del LPSNC relacionado con el SIDA, el que se presenta en los pacientes IC casi nunca se relaciona con infección del virus Epstein-Barr^{10,11}.

El tiempo promedio que encontramos entre la aparición del primer síntoma y la hospitalización estuvo de acuerdo con lo publicado en otras series similares¹². Un solo de nuestros pacientes presentaba lo que podrían considerarse como "síntomas B", hallazgo que se reporta en la literatura con mayor frecuencia, pero sin significado clínico alguno.

En nuestros pacientes observamos una multiplicidad de lesiones con una frecuencia mayor a lo reportado por Bühring y colaboradores¹³, sin embargo, el patrón de distribución de las mismas en cuanto a su localización en el encéfalo fu muy similar. Por otro lado, contrario a lo reportado por Namasivayam y Teasdale¹⁴, no encontramos repercusión alguna entre esta multiplicidad de las lesiones y el pronóstico. Los hallazgos clínicos que definitivamente sí tuvieron un impacto en la sobrevida fueron: la edad, la calidad de vida previa a la intervención, así como el tiempo de evolución del padecimiento. Esto va de acuerdo a lo referido por Kim y Ferrei^{15,16}, quienes refieren un peor pronóstico en pacientes mayores de 60 años, con una puntuación en la escala de Karnofsky¹⁷ menor de 70 y una duración de

los síntomas menor a cuatro semanas. Balmaceda¹⁸ reporta a la invasión leptomenígea del tumor como uno de los principales indicadores de peor pronóstico en estos casos, el problema es que este hecho es en ocasiones muy difícil de demostrar, dado que se basa en encontrar un reforzamiento leptomenígeo en la resonancia magnética, una citología positiva en el líquido cefalorraquídeo o la elevación de la isoenzima 5 de la deshidrogenada láctica, hallazgos que son poco específicos, por lo que la validez estadística de este dato es muy cuestionable.

Los hallazgos en la RM en nuestros pacientes coinciden con los reportados en otras series^{19,20,21}. En primer lugar, el tamaño promedio de las lesiones en nuestros pacientes coincidió con los 19.9 mm reportados. Pero lo más significativo de las imágenes radiográficas fue que se puede establecer una diferencia entre la descripción radiológica clásica del LPSNC reportada en pacientes VIH-positivos con respecto a los que presentan los pacientes IC. Esta diferencia estriba en el reforzamiento con el medio de contraste, ya que en los pacientes con SIDA este tiende a presentar una morfología anular, mientras que en los VIH-negativos la distribución del medio de contraste es más homogénea en toda la lesión. Finalmente, contrario a lo reportado por Jonson y colaboradores²⁰, nosotros no hallamos correlación alguna entre el grado de necrosis del estudio histopatológico y la intensidad en la fase T2 de la RM.

La tomografía computada de emisión de fotón único puede ser útil para realizar el diagnóstico diferencial entre LPSNC y otras lesiones cerebrales infecciosas, en especial si se emplea Talio²⁰¹, dado que el tejido linfomatoso incorpora el contraste radioactivo más intensamente y lo retiene por un mayor período en comparación con el proceso infeccioso. De igual modo, debido a la alta expresión de receptores a somatostatina que presentan las células del linfoma, la

hecho que sucedió en casi la totalidad de nuestros pacientes.

Los estudios de Inmunohistoquímica han demostrado que la gran mayoría de LPSNC tanto en pacientes VIH-positivos como negativos están formados por linfocitos B^{32,33}, lo cual coincidió con nuestros hallazgos. Aunque existen algunas diferencias clínicas reportadas entre los linfomas formados por células T o B, la información hasta el momento es controvertida. Se ha mencionado que los linfomas de células T tienden a predominar en pacientes más jóvenes, en el sexo masculino y la localización de los mismos tiende a ser predominantemente en la región infratentorial³⁴. Sin embargo, hasta ahora no se ha referido una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tumores.

Existen varias clasificaciones histológicas para los LPSNC; nosotros aplicamos la REAL por ser la más práctica y ampliamente utilizada en la literatura internacional. Sin embargo, todas estas clasificaciones son solamente de utilidad morfológica, dado que no existe diferencia clínica alguna entre los distintos grupos en casa serie⁵.

Con respecto al tratamiento del LPSNC en pacientes IC se han demostrado que la resección quirúrgica de la lesión o lesiones no contribuye a la sobrevida^{35,36}; de hecho, la resección parcial representa un factor pronóstico desfavorable. Es por ello que, como ya se mencionó, la cirugía en estos pacientes se reduce a establecer el diagnóstico mediante una toma de biopsia, preferentemente por método estereotáctico.

Aunque el LPSNC es marcadamente radiosensible, cuando esta modalidad terapéutica se emplea en forma aislada, ocurre que más del 80% de los pacientes presentan recurrencia dentro de los primeros 10 a 14 meses, con un porcentaje de sobrevida a 5 años de 3-4%^{27,37,38}; sin embargo, la adición de quimioterapia incrementa la vida media en forma notable³⁹. Este dato fue posible

corroborarlo en la presente serie dado que, pese a que les fue ampliamente planteada esta situación a nuestros enfermos, solamente 10 de ellos aceptaron ser sometidos tanto a quimioterapia como a radioterapia, en quines fue muy evidente observar un mayor tiempo de sobrevida sin afectarse su calidad de vida. Es innegable que, ningún otro agente quimioterapéutico ha demostrado su efectividad en el manejo del LPSNC como el metotrexate⁴⁰, el cual, en condiciones ideales, debe administrarse antes de la radioterapia y a altas dosis (3-8 g/m²) para asegurar su penetrancia en áreas donde la barrera hematoencefálica se encuentra intacta. Sin embargo, el principal problema relacionado con la administración de metotrexate es la neurotoxicidad, misma que se potencia por la aplicación de la radioterapia. Esta fue la causa por la cual más de la mitad de nuestros pacientes rechazaron este fármaco una vez que se le explicaron los riesgos. La posibilidad de neurotoxicidad asociada al metotrexate no es despreciable, dado que se ha reportado con una frecuencia del 13 al 26% y se incrementa notablemente en pacientes mayores de 60 años^{41,42}. De los 10 pacientes con nuestra serie que fueron manejados con radio y quimioterapia, dos de ellos presentaron datos clínicos y radiológicos de neurotoxicidad. Uno de ellos, de 73 años, falleció a las 8 semanas de haberse detectado esta complicación, misma que se pudo corroborar mediante RM. A pesar de ello, aún con el riesgo de neurotoxicidad, el manejo actual más aceptado para el LPSNC en pacientes IC es esta terapia combinada, la cual ofrece una sobrevida de 17 - 44 meses con un porcentaje que oscila entre los 25 - 45% de sobrevida a los 5 años con una aceptable calidad⁵.

Referencias

- 1.- Bailey P: Intracranial sarcomatous tumor of origin. Arch Surg 1929; 18:1359-1402.
- 2.- Henry JM, Heffner RRJ, Drillard SH Earle KM, Davis RL: Primary malignant lymphomas of

- the central nervous system. *Caancer* 1974; 34:1293-1302.
- 3.- DeAngelis LM: Primary central nervous system lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:699-701.
 - 4.- Postler E, Bornemann A, Skalej M, Krober S, Kaiserling E, Wickboldt J, Meyermann R: Intracranial inflammatory tumors: a survey of their various etiologies by presentation of 5 cases. *J Neurooncol* 1999; 43: 209-217.
 - 5.- Paulus W, Jellinger K, Morgello S, Dekert-Schlüter: Malignant lymphomas. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. Kleihves P, Cavenee WK (Eds). International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 2000. pp 198-203.
 - 6.- Basso U, Brandes A: Diagnostic advances and new trend of the treatment of primary central nervous system lymphoma. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1298-1312.
 - 7.- Kandan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG: Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002; 95: 193-202.
 - Tomlinson FH, Kurtin PJ, Suman VJ, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Kelly PJ, Jack CR, Neill BP: Primary intracerebral malignant lymphoma: a clinicopathological study of 89 patients. *J Neurosurg* 1995; 82: 558-566.
 - 9.- Bataille B, De;wao; V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, Guy G, Lapiere F: Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000; 92: 261-266.
 - 10.- Geddes JF, Bhattacharjee MB, Sacravalli F, McLaughlin JE: Primary cerebral lymphoma: a study of 47 cases probed for Epstein-Barr virus genome. *J Clin Pathol* 1992; 45: 587-590.
 - 11.- Chang KL, Flaris N, Hickey WF, Johnson RM, Meyer JS, Weiss LM: Brain Lymphomas of immunocompetent and immunocompromised patients: study of the association with Epstein-Barr virus. *Mod Pathol* 1993; 6: 427-432.
 - 12.- Hayabuchi N, Shibamoto Y, Onizuka Y: Primary central nervous system lymphoma in Japan: a nationwide survey. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 44: 265-272.
 - 13.- Bühring U, Herrlinger U, Krings T, Thies R, Weller M, Küker W: MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 2001; 57: 393-396.
 - 14.- Namasivayam J, Teasdale E: The prognostic importance of CT features in primary intracranial lymphoma. *Br J Radiol* 1992; 65: 761-765.
 - 15.- Kim DG, Nam DH, Jung HW, Choi KS, Han DH: Primary central nervous system lymphoma: variety of clinical manifestations and survival. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138: 280-289.
 - 16.- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Ca;derpmo A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, Devizzi L, Berger F, Ponzoni M, Borisch B, Tinguley M, Cerati M, Milani M, Orvieto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E, Cavalli F: Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol* 2003; 15: 266-272.
 - 17.- Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, Burchenal JH: The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948; 1: 634-656.
 - 18.- Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M, Gluck JT, DeAngelis LM: Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance and implications. *Ann Neurol* 1995; 38: 202-209.
 - 19.- Watanabe M, Tanaka R, Takeda n, Wakabayashi K, Takahashi H: Correlation of computed tomography with the histology of primary malignant lymphoma of the brain. *Neuroradiology* 1992; 34: 36-42.
 - 20.- Johnson BA, Fram Ek, Johnson PC, Jacobowitz R: The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. *AJNR* 1997; 18: 563-572.
 - 21.- erdag N, Bhorade RM, Alberco RA, Yosuf N, Patel MR: Primary lymphoma of the central nervous system: Typical and atypical CT and MR imagin appearances. *AJR* 2001; 176: 1319-1326.
 - 22.- Roland J, Pickut Ba, Abib A, Vandviere J, de Deyn PP: Primary cerebra lymphoma visualized by means of in-111-pentatreotide scintigraphy. *Acta Neurol Belg* 1998; 98: 356-359.
 - 23.- Roelcke U, Leenders KL: Positron emission tomography in patients with primary CNS lymphomas. *J Neurooncol* 1999; 43: 231-236.
 - 24.- Remick SC, Diamond C, Migliozzi JA, Wagner H, Hasse RF, Ruckdeshchel JC: Primary central nervous system lymphoma in patients with and without acquired immune deficiency

- syndrome. A retrospective analysis and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 345-360.
- 25.- Jellinger KA, Paulus W: Primary central nervous system lymphomas-an update. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 119: 7-27.
- 26.- Pirotte B, Levevier M, Golmann S, Bruher JM, Brotchi J, Hildebrand J: Glucocorticoid-induced long term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 1997; 32: 63-69.
- 27.- Filla A, De Michele G, D'Armiento FP, Di Salle F, Cirillo S, Marano E, Chiacchio L, Rapuano A, Buscaino GA: Steroid-induced disappearance of primary central nervous system lymphoma. *Clinical, neuroradiological and pathological findings. Acta Neurol (Napoli)* 1989; 11: 400-407.
- 28.- Adams J, Howatson AG: Cerebral lymphomas: review of 70 cases. *J Clin Pathol* 1990; 43: 544-547.
- 29.- O'Neill BP, Kelly PJ, Earle JD, Scheithauer B, Banks PM: Computer assisted stereotaxic biopsy for the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Neurology* 1987; 37: 1160-1164.
- 30.- Ashby MA, Bowen D, Bleehen NM, Barber PC, Freer CE: Primary lymphoma of the central nervous system: experience at Addenbrooke's Hospital, Cambridge. *Clin Radiol* 1988; 39: 173-181.
- 31.- Kepes JJ: Astrocytomas: old and newly recognized variants, their spectrum and morphology and antigen expression. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 109-121.
- 32.- Paulus W, Jellinger K: Comparison of integrin adhesion molecules expressed by primary brain lymphomas and nodal lymphomas. *Acta Neuropathol* 1993; 86: 360-364.
- 33.- Murphy JK, O'Brien CJ, Ironside JW: Morphologic and immunophenotypic characterization of primary brain lymphomas using paraffin-embedded tissue. *Histopathology* 1989; 15: 449-460.
- 34.- McCue MP, Sandrock AW, Lee JM, Harris NI, Hedley-Whyte ET: Primary T-cell lymphoma of the brainstem. *Neurology* 1993; 43: 377-381.
- 35.- Murray K, Kun L, Cox J: Primary malignant lymphoma of the central nervous system. Results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1986; 65: 600-607.
- 36.- O'Neill BP, Illing JJ: Primary central nervous system lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1005-1020.
- 37.- Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, Thomson JW, Murray KJ: Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume irradiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 9-17.
- 38.- Blay JY, Ongolo-Zogo C, Sebban C, Thiesse P, Biron P: Primary cerebral lymphomas: unsolved issues regarding first line treatment, follow-up, late neurological toxicity and treatment of relapses. *Ann Oncol* 2000; 11: 39-44.
- 39.- DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U: Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 635-633.
- 40.- Nasir S, DeAngelis LM: Update on the management of primary CNS lymphoma. *Oncology (Huntint)* 2000; 14: 228-234.
- 41.- Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J: Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 859-863.
- 42.- Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, Bouabdallah R, Coiffier B, Wagner JP, Le Mevel A, Dramais-Marcel D, Baumelou E, Chauvin F, Biron P: High dose methotrexate for the treatment of primary central nervous system lymphomas: analysis of survival and late neurological toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998; 16: 864-871.