



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"

"Sensibilidad Radiológica a Esteroides como Factor
Pronóstico en Linfoma Cerebral Primario"

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA**

PRESENTA:
DRA. ALEXANDRA DIAZ ALBA

TUTOR DE TESIS:
DR. ALBERTO GONZALEZ AGUILAR

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL 2013



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.

FIRMAS

DR NICASIO ARRIADA MENDICOA
JEFE DE ENSEÑANZA

DR FERNANDO ZERMEÑO PÖHLS
PROFESOR TITULAR CURSO NEUROLOGIA

DR ALBERTO GONZÁLEZ AGUILAR
TUTOR DE TESIS

Resumen

Introducción. Los linfomas cerebrales primarios (LCP) del SNC representan el 5% de las neoplasias cerebrales y 5 % de los LNH. Los factores pronósticos más reproducibles son edad y Karnofsky (KPS). No existe ningún marcador que permita identificar a los pacientes que no responderán al tratamiento y permita identificar pacientes con mal pronóstico.

Objetivo General: Evaluar sobrevida global (SG) y tiempo libre de enfermedad (TLE) en pacientes con LCP respondedores y no respondedores a esteroides.

Material y Método: Incluimos pacientes con estudio histopatológico con LCP tratados con esteroide previo a quimioterapia y con imagen. La respuesta radiológica (RR) se evaluó utilizando la clasificación del grupo de estudio de LCP modificada. La RR se clasificó como muy temprana, temprana y no respuesta. EL TLE y la SG se calcularon utilizando, método de Kaplan Meier y Log Rank.

Resultados. 34 pacientes cumplieron criterios de inclusión, edad promedio 60 años, 13 fueron mujeres y 21 hombres; KPS promedio de 67. No hubo diferencias significativas entre grupos. Todos los pacientes fueron tratados posterior a los esteroides con Metotrexate altas dosis. Dieciséis pacientes fueron cortico sensibles (2 Respuesta completa, 8 con respuesta parcial y 18 corticoresistentes). El TLE en los corticosensibles fue 123 meses vs 6 meses en los corticoresistentes ($p=0.0003$) y la SG fue 169 meses vs 9 meses ($p=0.0004$). La RR en tiempo fue: 16 pacientes con respuesta muy temprana, 10 con respuesta temprana y 8 pacientes no respondieron. La TLE en respuesta muy temprana fue de 123 meses, en respuesta temprana 12 meses y en no respondedores 3.5 meses ($p< 0.0001$) y en SG fue 169, 25 y 4 meses respectivamente.

Conclusión. Los LCP son tumores quimio y radiosensibles, la respuesta radiológica a esteroides podría ser un marcador de quimio y radioresistencia temprano que permita instaurar estrategias de tratamiento diferentes y tempranas.

INDICE DE CONTENIDO

I.	Introducción.....	5
II.	Hipótesis.....	16
III.	Objetivo.....	16
IV.	Justificación.....	17
V.	Material y Métodos.....	17
VI.	Resultados.....	20
VII.	Discusión.....	26
VIII.	Conclusiones.....	27
IX.	Referencias.....	28

Introducción

En 1929, Bailey (1) describió un tumor histológicamente idéntico al linfoma cerebral primario (LCP) al que denominó sarcoma perivascular; sin embargo, fue a partir de 1974 cuando esta neoplasia fue reconocida como una entidad patológica distinta (2).

Se trata de una forma rara de linfoma No Hodgkin (LNH) extranodal confinada al encéfalo, sin embargo en algunos casos la enfermedad no está confinada únicamente al Sistema Nervioso Central (SNC), nervios craneales, y raíces nerviosas y cauda equina también pueden estar involucradas; el término Linfoma Cerebral Primario es un término descriptivo más preciso para esta enfermedad, aunque el término “primario” debe ser valorado ya que la mayoría de evidencia sugiere que el evento de conversión a células malignas surge en un linfocito fuera del Sistema Nervioso Central. Finalmente, el LPSNC debe ser distinguido del Linfoma Secundario de Sistema Nervioso Central que ocurre cuando un paciente con antecedente de LNH tiene diseminación del linfoma al SNC, más comúnmente a leptomeninges (3).

Se han postulado tres hipótesis para explicar esto (5):

- 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.
- El análisis citogenético de estos tumores ha demostrado anomalías clonales en los cromosomas 1, 6, 7 y 14, así como translocaciones (1;14), (6;14), (13;18) y (14;21).

Muchas de las células de LCP tienen mutación del protooncogen BCL6, y la expresión de la proteína BCL6 se ha encontrado en todas las células, ya que BCL6 se expresa selectivamente en las células B en el centro germinal, estos hallazgos sugieren que LPSNC puede surgir de forma periférica ya que no hay estructuras

con centro germinal en el cerebro, por lo anterior probablemente el término “primario” no sea el más adecuado (7). Aunado a la investigación del BCL6, se ha encontrado que otra alteración genética común es la delección del gen supresor de tumor, P16, el cual ocurre en el 50% de los casos. Hasta el momento no se sabe si alguno de los marcadores biológicos previos se relaciona al pronóstico.

Alrededor del 75-95% de los LCP son linfomas de células-B grandes de acuerdo al sistema de clasificación de la Revised European and American Lymphoma (REAL) y el grupo más grande según Kiel (6) linfoma centroblástico, difuso. Sin embargo la subclasificación histológica no muestra relación al pronóstico y tiene pobre valor clínico. Los estudios Patológicos han mostrado que estos tumores típicamente infiltran los espacios perivasculares e invaden el parénquima cerebral adyacente. Los bordes del tumor generalmente consisten de una combinación de células tumorales, linfocitos T reactivos y astrocitos reactivos.

Epidemiología

El LCP es un tumor raro, con una incidencia de 0.43 por 100,000 personas año (6). Hay alrededor de 1000 casos por año en los Estados Unidos, que representan el 4% de todos los tumores primarios de SNC y el 1% de los LNH. Sin embargo, la incidencia, al igual que los LNH sistémicos, ha aumentado casi 3 veces en las últimas 3 décadas. No se han encontrado hasta el momento factores predisponentes además de la presencia de inmunodeficiencia.

Esta patología ha sido encontrada en especial en pacientes que padecen síndromes de inmunodeficiencia, ya sea congénitos o adquiridos en quienes a pesar de tener un patrón histopatológico similar, muestran aspectos patogénicos y clínicos muy diferentes, en especial relacionados con factores pronósticos y terapéuticos (4).

Diagnóstico

El LCP se ha asociado en muchos casos con deterioro clínico agudo a subagudo, generalmente involucrando funciones cognitivas. A diferencia de otros tipos de

tumores primarios de SNC la presencia de crisis no es común, lo que refleja el hecho de que el LCP afecta predominantemente estructuras subcorticales (3).

El método de neuroimagen de elección es la Resonancia magnética (RM) con Gadolinio que típicamente muestra lesiones únicas o múltiples, generalmente en la región periventricular y éstas muestran diferentes patrones de reforzamiento con el medio de contraste que tiende a ser anular en casos de pacientes con inmunodeficiencia, mientras que es homogéneo en los IC.

No ha habido cambios en la presentación por imagen en las últimas 2 décadas, excepto que las lesiones son ahora más pequeñas al diagnóstico (11), y frecuentemente múltiples debido a la disponibilidad de IRM en el estudio inicial de la mayoría de los pacientes con sintomatología neurológica.

Las lesiones únicas o múltiples periventriculares que refuerzan con gadolinio son hallazgos típicos en pacientes inmunocompetentes, mientras que las lesiones que refuerzan en anillo son únicamente observadas en pacientes inmunocomprometidos (12).

El diagnóstico de presentaciones atípicas, como aquellas con lesiones infiltrativas en las que no existe reforzamiento a la aplicación de gadolinio ocurre en el 10% de los casos (13), o lesiones que simulan enfermedades inflamatorias u otros cánceres cerebrales se ha visto beneficiado por los avances en imagen.

Imagen potenciada de Perfusión (PWI): típicamente muestra un patrón que refleja paso marcado de contraste al espacio intersticial en el LPSNC (14).

Imagen potenciada de Difusión (DWI): El DWI y el Coeficiente aparente de difusión (ADC) son influidos por la celularidad del tumor. A pesar de que la difusión no está restringida a linfomas, el radio ADC en relación al parénquima normal es menor en el linfoma que en los gliomas de alto grado (15, 16).

La imagen por tensor de difusión provee ayuda adicional al distinguir linfoma de glioblastoma (14) siempre que no se hayan administrado corticoides antes del diagnóstico.

Imagen por espectroscopía (MRS): El MRS refleja una valoración no invasiva de actividad tumoral a través de una evaluación semi-cuantitativa de metabolitos como en N-acetilaspártato (NAA, marcador de número neuronal), Colina (Chol, marcador de membrana), creatina (marcador de metabolismo), lactato (marcador de hipoxia) y lípidos (marcador de necrosis). El MRS no refleja un patrón específico en linfoma, pero hay datos recientes que sugieren que el nivel de lípidos y/o lactato basal puede tener significancia pronóstica (10).

En una serie con 18 pacientes con LCP (10), la espectroscopia del tumor incluyó aumento del radio colina/creatina y disminución de NAA/colina y NAA/creatina, dichos radios cambiaron gradualmente con la transición de zonas entre áreas de tumor y de tejido normal. Los hallazgos de IRM fueron similares a los vistos en glioblastoma multiforme con una tasa relativamente alta de lípidos o lactato al momento del diagnóstico. La presencia de lípido o lactato sin embargo no correlaciona con la supervivencia en este estudio. En pacientes con múltiples estudios de IRM los cambios en el radio colina/creatina o NAA/colina sugieren una recurrencia temprana en 3 de 8 pacientes. Hasta este momento la utilidad para el manejo clínico del LCP no se ha establecido.

Tomografía por emisión de positrones con 18 Fluoro-desoxiglucosa (FDG-PET): Ha probado tener buena sensibilidad (75-87%), sin embargo las lesiones pequeñas que se pueden diagnosticar por IRM pueden ser no diagnosticadas por FDG-PET (17). Es también lo suficientemente sensible (80%) para detectar infiltración nerviosa y espinal con una interesante habilidad para detectar lesiones que no se pueden ver por IRM y Tomografía (TAC), sin embargo la sensibilidad para infiltración intraocular es pobre (30%) (18).

El FDG-PET es capaz de detectar invasión sistémica ocular de LCP que no se encuentra en el abordaje convencional en el 8% de los casos (19.)

La serie de IRM mas grande de LCP se publicó en el 2005 (9), un total de 170 lesiones de 100 pacientes fueron reportadas. Las lesiones fueron solitarias en el

65% de los pacientes y multifocales en el 35%. En pacientes con enfermedad multifocal, la media de lesiones fue tres. Las localizaciones más comunes fueron hemisféricas (38%), tálamo/ganglios basales (16%), cuerpo calloso (14%) y cerebelo (9%). Raramente se encontraron lesiones en médula espinal (dos pacientes), tallo (cuatro pacientes) y en infundíbulo (dos pacientes). El realce a la administración de medio de contraste fue calificado como intenso en 85 pacientes, moderada en 10 pacientes y ausente en uno. No se identificó restricción a la difusión en las lesiones.

Sin embargo, aun cuando los estudios de imagen sean altamente sugestivos del diagnóstico, es necesaria la confirmación histológica. Debido al tamaño y la localización de la mayoría de las lesiones en la profundidad del parénquima cerebral, es innegable que el mejor método para obtener el diagnóstico es la biopsia por estereotaxia (8). En algunos otros casos se puede establecer el diagnóstico por aspiración vítrea o citopatología o citometría de flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR).

Estadificación y pronóstico

Al momento del diagnóstico, la mayoría de las lesiones consisten en masa solitarias (75%) o múltiples (25%) en el parénquima cerebral. Sin embargo, las leptomeninges pueden encontrarse involucradas en el 25-41% de los casos y el ojo hasta en el 20% de los casos (3, 20, 21).

El involucro ocular consiste en infiltración de la retina, coroides, o vítreo. Por lo tanto, en un paciente con LCP, la evaluación para la estadificación debe incluir, IRM con contraste, valoración oftalmológica y citopatología de LCR si se puede realizar una punción lumbar (PL) sin poner en riesgo al paciente (3).

Todos los estudios prospectivos que han buscado marcadores pronósticos en LCP indican de forma consistente que la edad (jóvenes) y el Índice de Karnofsky (Estado funcional, tabla 1) se relacionan con mayor sobrevida (22). La hiperproteínorraquia

también fue identificada como un factor pronóstico independiente en un estudio retrospectivo de 226 pacientes con LCP (23).

Tabla 1.

Valor	Nivel de capacidad funcional
100	Normal, sin quejas, sin evidencia de enfermedad
90	Capaz de realizar una actividad normal, signos o síntomas menores de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad
70	Se preocupa por sí mismo, incapaz de llevar una actividad normal o realizar un trabajo activo
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender la mayoría de sus necesidades
50	Requiere asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes
40	Incapacitado, requiere cuidados y asistencia especial
30	Severamente incapacitado, la hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente
20	Es necesaria la hospitalización, muy enfermo, tratamiento activo de soporte es necesario
10	Moribundo, proceso fatal progresando rápidamente
0	Muerte

Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. Cancer. 1980 Apr 15;45(8):2220-4.

Múltiples estudios han mostrado que la quimioterapia con metotrexate provee una ventaja en cuanto a supervivencia comparado con el tratamiento únicamente a base de radioterapia. En un estudio retrospectivo de 45 pacientes con LCP tratados con metotrexate, una depuración de creatinina lenta (<85ml/min) y una área bajo la curva (AUC) para metotrexate (AUC >1100 mmol/l) fueron asociados significativamente con mayor sobrevida (24).

El rol pronóstico del promotor de metilación para el gen del transportador de folato reducido (RFC) ha sido recientemente estudiado, éste es el transportador predominante para el metotrexate a través de las membranas celulares por lo que la deficiencia de esta proteína se ha ligado a resistencia intrínseca del efecto del metotrexate. Se estudiaron las muestras de 37 pacientes con LCP en busca del status de metilación del promotor RFC y se correlaciono con el resultado final del tratamiento. Todos los pacientes que recibieron metotrexate por lo menos 1 gr/m² y alrededor de la mitad recibió consolidación con radioterapia. Se detectó metilación

aberrante en el 30% de las muestras de LCP comparado con 8% de muestras de linfoma sistémico difuso de células B que fue usado como control. Las diferencias en sobrevida respecto a la metilación del promotor de RFC no mostraron significancia estadística en un análisis multivariado (25).

Los dos índices pronósticos hasta antes del 2006 que se habían propuesto para LCP, cada uno basado en un número de factores adversos en cada paciente; son los siguientes: el Four Point Nottingham/ Barcelona score se derivó de 77 pacientes consecutivos y se basa en la edad, Índice de Karnofsky y enfermedad multifocal o involucro meníngeo (26). El relativamente pequeño número de pacientes incluido en este índice pronóstico limite el poder estadístico para poder detectar variables pronósticas importantes. Además, no logró determinar el pronóstico para aquellos pacientes que caían en las categorías intermedias y fue únicamente significativo para pacientes con el mejor o peor factor pronóstico. Por lo tanto, es limitado para el uso más generalizado.

El International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) ideó un sistema de 5 puntos, basado en la edad, escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, tabla 2), niveles séricos de lactato deshidrogenasa (DHL), concentración de proteínas en LCR e involucro de estructuras cerebrales (27).

Tabla 2.

ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.

ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5	Paciente fallecido.

Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

Este índice se deriva de un análisis retrospectivo de 378 pacientes de 48 centros; sin embargo únicamente 105 pacientes tuvieron información completa para el modelo de inclusión y la mediana de seguimiento fue relativamente corta (24 meses).

El estudio más importante que existe donde se valoran los factores pronósticos en LCP es el Primary Central Nervous System Lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Model en el que se analizaron los factores pronósticos para pacientes con LCP de reciente diagnóstico para poder establecer un modelo predictivo que pudiera ser aplicado para el cuidado de pacientes y el diseño de estudios clínicos prospectivos (28).

Se analizaron 338 pacientes consecutivos con diagnóstico reciente de LCP vistos en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC; New York, NY) entre 1983 y 2003.

Se realizaron análisis univariados y multivariados, se usó un punto de corte formal para determinar el punto de corte estadísticamente más significativo para edad. Se realizó un análisis de partición recursiva (RPA) para crear clases pronósticas independientes. Se obtuvo validación externa de tres ensayos clínicos del Therapy Oncology Group (RTOG) PCNSL para valorar la clasificación de RPA.

La edad y el estado funcional fueron las únicas variables identificadas en el análisis multivariado. El punto de corte para edad fue 50 años en quienes los menores de

dicha edad tuvieron mejor pronóstico respecto a los mayores de 50 años. El RPA de 282 pacientes identificó 3 clases pronósticas diferentes (tabla 3)

Tabla 3.

Clase 1	Pacientes < 50 años
Clase 2	Pacientes < 50 años; KPS \geq 70
Clase 3	Pacientes >50 años; KPS \geq 70

KPS: Karnofsky performance score

En cuanto a los criterios para valorar respuesta en Linfoma Cerebral Primario está establecido que se debe realizar cada 2 meses durante el tratamiento activo o en el momento en el que se cambie la modalidad terapéutica. Los estudios de imagen deben de ser realizados en no más de 2 meses posteriores a haber completado todo el tratamiento planeado para valorar la respuesta a tratamiento. Todas las respuestas completas (RC) se deben de confirmar al repetir la imagen. La punción lumbar y citología de LCR se requieren únicamente si inicialmente se encontraron hallazgos en las mismas (tabla 4).

Respecto al tipo de respuesta se habla de lo siguiente:

Respuesta completa:

1. Desaparición completa de todas las lesiones en IRM con Gadolinio
2. No evidencia de linfoma ocular activo
3. Citología de LCR negativa

Al momento de que se determine respuesta completa, el paciente tendría que haber suspendido todo uso de corticoides por lo menos las dos semanas anteriores.

La Respuesta completa no confirmada (RCnc) incluye a aquellos pacientes que cumplieron con los criterios para respuesta completa con las siguientes limitaciones:

1. Cualquier paciente que cumpla con todos los criterios de RC pero continúe requiriendo tratamiento con corticoides a cualquier dosis.

2. Algunos pacientes tendrán alguna anomalía pequeña pero persistentemente con realce a la administración de medio de contraste en la IRM relacionada al sitio de biopsia o hemorragia focal.
3. Pacientes con una anomalía menor persistente en el seguimiento de la valoración oftalmológica (células no malignas persistentes en el vítreo, alteración en la retina/nervio óptico que no es consistente con una infiltración tumoral) pueden ser considerados RCnc si esta anomalía se considera como poco probable para linfoma ocular.

La respuesta parcial (RP) requiere todo lo siguiente:

1. Una disminución en las lesiones que realzan a la administración del medio de contraste en la IRM comparado con la imagen basal.
2. La dosis de corticoide es irrelevante para la determinación de la RP
3. Valoración oftalmológica deberá mostrar una disminución en el número de células en el vítreo o infiltrado a la retina/nervio óptico pero continua presentado células malignas o sospechosas.
4. El citológico de LCR deberá ser negativo o continuar presentando células malignas o sospechosas en pacientes con disminución del 50% en la lesión cerebral primaria.
5. No nuevos sitios afectados.

La enfermedad estable se define como menor a una respuesta parcial pero no es una enfermedad progresiva.

La enfermedad progresiva requiere:

1. Un aumento mayor al 25% en las lesiones que realzan a la administración de medio de contraste vistas en IRM en comparación con las basales o con la mejor respuesta (la comparación debe ser realizada con las lesiones más pequeñas).
2. Progresión de la enfermedad ocular manifestado por aumento en la celularidad del vítreo o infiltración de nervio óptica o retina de forma progresiva.

3. Aparición de cualquier nueva lesión o sitio de enfermedad (ocular, leptomenígea o sistémica) al termino del tratamiento.

Enfermedad recurrente (solo aplica para pacientes con una RC o RCnc previa;

1. Aparición de una nueva lesión

Respuesta	Imagen	Dosis Corticoides	Evaluación oftalmológica	Citología de LCR
RC	No realce al contraste	Ninguno	Normal	Negativo
RCnc	No realce al contraste	Cualquiera	Normal	Negativo
	Anormalidad mínima	Cualquiera	Anormalidad menor	Negativo
RP	50% de disminución en el realce del tumor	Irrelevante	Anormalidad menor	Negativo
	No realce al contraste	Irrelevante	Disminución en células del vítreo o infiltrado de la retina	Persistente o sospechoso
EP	25% disminución de la lesión	Irrelevante	Recurrencia nueva enfermedad	o Recurrente o positive
	Cualquier sitio de afección; SNC o sistémico.			

Planteamiento del problema

El LCP es una patología poco frecuente sin embargo, a diferencia de la mayoría de los tumores primarios de SNC, es sensible a tratamiento lo que le confiere un mejor pronóstico por lo que se requiere un marcador temprano para valorar a los pacientes que responderán adecuadamente a quimioterapia y radioterapia.

Hipótesis

Hipótesis nula:

Los pacientes con LCP que presentan corticosensibilidad no tienen diferencia pronóstica a los pacientes no corticosensibles.

Hipótesis alterna:

Los pacientes con LCP que presentan corticosensibilidad tienen diferencia pronóstica a los pacientes no corticosensibles.

Objetivos

Objetivo general.

Describir el comportamiento clínico de los pacientes con LCP respondedores a esteroides.

Objetivos específicos:

1. Evaluar la respuesta radiológica a esteroides
2. Comparar el tiempo libre de enfermedad entre los pacientes corticosensibles y los no corticosensibles.
3. Comparar la supervivencia global entre los pacientes corticosensibles y los no corticosensibles.

4. Dividir la respuesta radiológica en función al tiempo y su implicación pronóstica

Justificación

Los LCP son tumores quimio y radiosensibles, la respuesta radiológica a esteroides podría ser un marcador de quimio y radioresistencia temprano que permita instaurar estrategias de tratamiento diferentes y tempranas.

Si bien ya se ha descrito el pronóstico en linfomas cerebrales primarios respecto a variables como son edad, estado funcional del paciente (ECOG, Índice de Karnofsky), presencia de DHL elevada, proteínas elevadas en LCR, localización profunda de las lesiones entre otras; hasta el momento no se ha documentado la respuesta que presentan los pacientes con LCP posterior al uso de esteroides pero previo al uso de quimioterapia con metotrexate, ni se ha analizado si la respuesta a éstos incide en la sobrevida y el tiempo libre de enfermedad, por lo que esto además podría ser la pauta para otras investigaciones sobre el uso de esteroides como tratamiento en linfoma y otras neoplasias cerebrales.

Material y métodos

Diseño: Retrospectivo y prospectivo, observacional

Población y muestra: Pacientes con diagnóstico de LCP con diagnóstico histopatológico que contaran con una neuroimagen pre y posterior al uso de esteroides de la base de datos de la Pitié Salpêtrière. Paris, Francia y el INNN

Criterios de selección del estudio:

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Pacientes con diagnóstico de Linfoma Cerebral Primario con diagnostico	Pérdida de seguimiento Datos insuficientes

histopatológico que hubieran sido tratados con corticoides con imagen previa y posterior a la administración de los mismos.	
---	--

Escalas a aplicar: Ninguna

Variables

Factores pronósticos conocidos

Ordinal: Edad mayor de 60 o menor de 60

Índice de Karnofsky mayor o menor a 70

Sensibilidad radiológica a corticoides

Respuesta muy temprana

Respuesta menor

Respuesta temprana

Respuesta tardía

Nominal: sexo

Escalar: DHL, proteinorraquia.

Análisis Estadístico.

Se evaluó con estadística paramétrica y no paramétrica en función de las variables, se valoró el TLE (tiempo libre de enfermedad) tomando como día 1 el inicio de tratamiento y como día final la progresión documentada por imagen, los pacientes que no presentaron fueron los pacientes codificados. Para la SG (sobrevivencia global) como día 1 el inicio de tratamiento y como día final la muerte, quien no hubiera muerto fue el grupo codificado.

Se utilizaron curvas de Kaplan Meier y la diferencia entre curvas con Log Rank

Los resultados estadísticamente significativos se evaluarán a través de modelo multivariado de Cox, los resultados fueron significativos cuando la $p < 0.05$

Consideraciones éticas

Es un estudio observacional que no tuvo ninguna intervención en los pacientes por lo que no requirió consentimiento informado.

Consideraciones financieras

- a) Aporte Financiero: no necesario.
- b) Recursos con los que se cuenta: PC del investigador
- c) Recursos a solicitar: ninguno
- d) Análisis del costo por paciente: este estudio no tuvo costo para el paciente

Resultados

En nuestro estudio 34 pacientes cumplieron criterios de inclusión, 13 mujeres (38%) y 21 hombres (62%); todos inmunocompetentes y con diagnóstico de LCP por estudio histopatológico, 33 (97%) y acorde a lo reportado en la literatura internacional fue de células B y 1 (3%) de células T.

La edad promedio fue de 59 años, la máxima 76 y la mínima 26; se dividió con fines pronósticos en mayores de 60 años, en 18 sujetos (52%) y menores de 60 años en 16 (48%).

La alteración cognitiva fue la manifestación clínica más frecuentemente encontrada en 24 pacientes (70%) y en orden descendente por frecuencia cefalea/hipertensión intracraneal en 22 pacientes (64%), epilepsia en 10 (29%), alteración en la marcha 10 (29%), alteración oftalmológica en 4 (11%).

Por localización de lesiones se encontraron más frecuentemente en localización no profunda, 25 pacientes (68%), que en profunda (ganglios de la base, capsula interna, cuerpo calloso) 9 (32%).

El índice de Karnofsky >70 en 18 pacientes (52%), < 70 en 16 pacientes (48%) esto último representando un factor de buen pronóstico.

Todos fueron tratados de acuerdo a la norma internacional con dosis altas de metotrexate (3.5 gr/m²), y en 9 pacientes además se utilizó radioterapia.

Todos recibieron esteroides (dexametasona, prednisona o metilprednisolona) a dosis de 1mg/kg durante 14 días. En función de la condición clínica de cada paciente se decidió el tipo de esteroide y la vía de administración. En el presente trabajo para fines de claridad se convirtieron las dosis del esteroide a hidrocortisona para expresar una unidad en conjunto.

Características Clínicas	No (%)
Edad	
>60	n=18 (52)
<60	n=16 (48)
Sexo	
F	n=13 (38)
M	n=21 (62)
Sintomatología	
Alteración cognitiva	n=24 (70)
Cefalea/HIC	n=22 (64)
Epilepsia	n=10 (29)
Alteración equilibrio	n=10 (29)
Alteración oftalmológica	n=4 (11)
Localización	
Profunda	n= 9(32)
No profunda	n= 25 (68)
Índice de Karnofsky	
>70	n=18 (52)
<70	n=16 (48)
Punción Lumbar	
Proteinorraquia	1.31
Celularidad	10.6
Tratamiento	
Quimioterapia	n=25 (73)
Quimioterapia con Rtx	n=9 (26)
Esteroides	
Dexametasona	n=11 (32)
Prednisona	n=16 (48)
Metilprednisolona	n=7 (20)
Dosis promedio	3566 mg
Tiempo promedio	14 días (3-40 días)
Tipo de linfoma	
Células B	n=33 (97)
Células T	n=1 (3)

Un mismo revisor clasificó los estudios de neuroimagen en 3 tiempos diferentes; previo a la administración de esteroide, posterior a los mismos y antes de que se administrara la quimioterapia con metotrexate y finalmente al termino de la misma utilizando los Criterios Radiológicos de la ILEPSG, encontrando que en función del tipo de respuesta a esteroides 16 pacientes que fueron corticosensibles (en los que la imagen posterior a la administración de esteroides mejoró) y 18 corticorresistentes (permaneció igual o empeoró). Y en relación al tiempo de respuesta al esteroide en Respuesta muy temprana, 1 mes n=16; Respuesta temprana, 2 meses n=10 y tardía o no respuesta n= 8.

De los 16 pacientes corticosensibles 7 fueron menores a 60 años, 9 tuvieron IK >70, el tiempo libre de enfermedad fue de 123 meses y la sobrevida global 169 meses; en el grupo de los corticorresistentes n=18, 9 fueron menores a 60 años, 7 tuvieron IK >70, el tiempo libre de enfermedad fue de 6 meses y la sobrevida global de 9 meses.

	Muy tempranos n=16	tempranos n=10	tardíos n=8	p=
Ik>70	9	7	0	0.0999
<60	7	6	3	0.191
Radioterapia	3	5	1	0.329

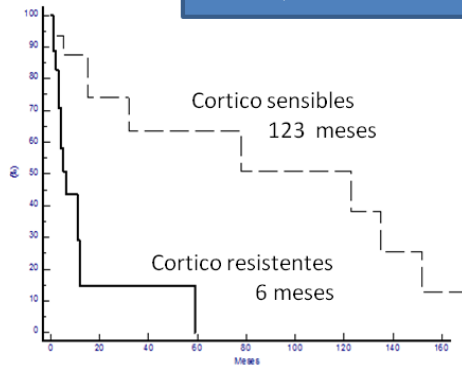
Respuesta radiológica muy temprana	Respuesta radiológica temprana	Tardíos o no respuesta	p=
------------------------------------	--------------------------------	------------------------	----

POR SENSIBILIDAD A

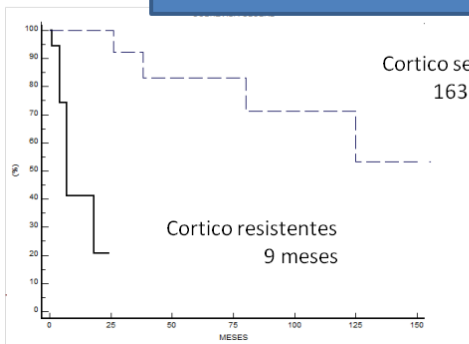
ESTEROIDES

	Corticosen­sibles n=16	Corticorresistentes n=18	p=	HR (IC 95%)
<60	7	9	0.9838	
IK >70	9	7	0.9508	
TLE	123 meses	6 meses	0.0004	3.4639 2.4463 a 22.0402
SG	169 meses	9 meses	0.0003	4.9044 2.9617 a 42.4170

Tiempo libre de enfermedad

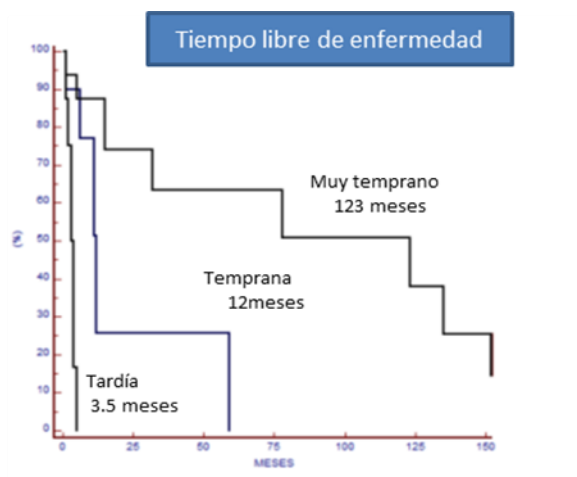
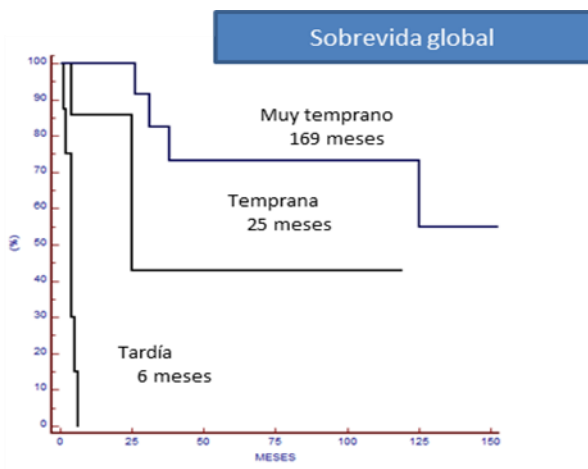


Sobrevida global



n=	16	10	8	
<60	7	6	3	0.5957
IK	7	7	0	0.1537
>70				
TLE	123 meses	12 meses	3.5 meses	0.0001
SG	169 meses	25 meses	6 meses	0.0003

**POR TIEMPO DE
RESPUESTA A
ESTEROIDES**



Se realizó un análisis univariado donde únicamente la sensibilidad radiológica a esteroides fue estadísticamente significativa tanto para el tiempo libre de enfermedad $p= 0.0004$ como para la sobrevida global $p = 0.0004$. En el análisis multivariado se corroboró lo previamente mencionado.

Variable	ANALISIS UNIVARIADO PFS OS	IC 95%	ANALISIS MULTIVARIADO OS PFS	b	IC 95%
Edad >60 años	P=0.9724 (PFS) P=0.2926 (OS)	0.4114 a 2.3566 0.1792 a 1.6786	P=0.3136 P=0.3291	0.7595 -0.5566	0.4685 a 9.7478 0.1954 a 1.6822
IK >70	P = 0.1691 P = 0.1266	0.2260 a 1.2981 0.1389 a 1.2772	P=0.5144 P=0.2371	0.9392 0.3648	0.5455 a 11.856 0.4837 a 4.2883
Sexo masculino	P = 0.4983 P = 0.0441	0.5290 a 3.7022 1.0352 a 13.4520	P=0.4122 P=0.9103	0.0997 0.5896	0.1966 a 6.2080 0.4437 a 7.3277
Localización profunda	P = 0.9583 P = 0.8960	0.3876 a 2.4561 0.2914 a 2.9414	P= 0.9111 P=0.1868	-1.2214 0.0829	0.0485 a 1.7914 0.2553 a 4.6240
Sensibilidad subjetiva a corticoides	P = 0.7403 P = 0.0825	0.2768 a 2.4916 0.8670 a 10.5861	P=0.3483 P=0.0887	-2.5731 0.7896	0.0040 a 1.4540 0.4265 a 11.3741
Epilepsia	P = 0.8787 P = 0.2397	0.3704 a 2.3387 0.6301 a 6.3384	P=0.4286 P=0.2267	-1.1346 -0.6079	0.0516 a 2.0048 0.1218 a 2.4343
Radioterapia	P = 0.0789 P = 0.2260	0.9045 a 6.2913 0.6289 a 7.1207	P=0.0083 P=0.0734	-2.5780 -2.8372	0.0053 a 1.2509 0.0072 a 0.4764
Sensibilidad radiológica a esteroides	P = 0.0004 P = 0.0004	2.4463 a 22.0402 2.9617 a 42.4170	P=0.0010 P=0.0428	-3.6434 -2.8567	0.0008 a 0.8722 0.0105 a 0.3138

Discusión

Las neoplasias cerebrales representan el 2% de todas los canceres, ocupando el 12vo lugar en la población. Las 3 neoplasias intra-axiales más frecuentes son las metástasis, gliomas y los linfomas cerebrales, las cuales presentan un pronóstico sombrío. Los linfomas cerebrales pueden salir de este promedio por lo que su identificación y estratificación resulta fundamental para optimizar la terapéutica. En nuestro estudio evaluamos la respuesta terapéutica de los LCP a los esteroides porque es el tratamiento más temprano que se les administra a estos pacientes y conocer la respuesta y su impacto en la evolución de los pacientes. Nuestro reclutó 34 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, 13 mujeres (38%) y 21 hombres (62%); todos inmunocompetentes y con diagnóstico de LCP por estudio histopatológico, 33 (97%) fue de células B y 1 (3%) de células T que está muy acorde a lo reportado en la literatura internacional (3).

A pesar de ser un estudio multicéntrico por la rara prevalencia del LCP se lograron incluir 34 pacientes, sin embargo los hallazgos socio demográficos como mayor prevalencia en mayores de 60 años, la alteración cognitiva como manifestación clínica más frecuente seguida por cefalea y/o hipertensión endocraneana y epilepsia concuerdan con lo reportado en series más grandes de esta patología, en cuanto a la localización lo reportado es que la localización profunda es más frecuente esta diferencia pudiera explicarse por la muestra de este estudio (28).

En cuanto a la respuesta a esteroides la única publicación que se encontró fue del 2006 donde Beela y cols., estudiaron 57 pacientes con el uso pre-quimioterapia de esteroides encontrando una respuesta radiológica de 59%, los pacientes respondedores a esteroides fue 117 meses para los respondedores y 5.5 meses a los no respondedores ($p=0.001$) esos resultados son parecidos a los hallazgos

encontrados en nuestro estudio donde los pacientes corticosensibles tuvieron una SG de 169 meses vs 9 meses en los corticoresistentes ($p=0.0003$) siendo mayor en nuestro estudio. Las diferencias de ambos estudios son marcadas por el tipo de poblaciones utilizadas ya que en la serie de Beela y cols., no hubo homogeneidad en cuanto al tratamiento de la muestra, el presente estudio añade valor a dicha aseveración en cuanto a que independientemente del tratamiento recibido (ya que todos recibieron la misma dosis de quimioterápico) el esteroide si incide en la sobrevida y el tiempo libre de enfermedad aunque no en todos los casos. Los resultados originales de este trabajo es evaluar el tiempo de la respuesta de los pacientes y su impacto en la sobrevida global donde observamos que la RR lo más temprano posible con el tratamiento impacta en el TLE y la SG: respuesta muy temprana, temprana 12 meses y en no respondedores 3.5 meses ($p=< 0.0001$) y en SG fue 169, 25 y 4 meses respectivamente. Los resultados del presente trabajo muestran la actividad de los esteroides contra los LCP pero siendo un estudio retrospectivo, la diferencia de esteroides utilizados en los pacientes nos obligan a que se siga ampliando la experiencia de esta hipótesis para conseguir una muestra más representativa, mejor controlada y homogénea para lograr concluir de forma más contundente estos resultados.

Conclusiones

Estos tumores son conocidos por ser altamente sensibles a esteroides, con remisiones ocasionales significativas y duraderas. Como resultado, los esteroides son parte integral de los regímenes de quimioterapia. Esta excelente sensibilidad al efecto linfocítico de los esteroides se cree está mediada por los receptores esteroideos citoplasmáticos, además, la apoptosis de células linfoides inducida por glucocorticoides no requiere actividad de p53 y no parece depender de la activación de caspasas, pero es atenuada por el bcl-2.

Afortunadamente de manera rutinaria cuando hay sospecha de LCP el tratamiento con esteroides es usualmente detenido hasta tener el diagnóstico definitivo por

biopsia por estereotaxia, debido a que estos agentes pueden resultar en una respuesta radiológica completa o inclusive causar cambios patológicos con una consecuente biopsia dudosa por lo que el valor adicional de este estudio fue el tener un estudio de imagen extra posterior al uso de esteroides y previo al inicio de la quimioterapia permitiendo entonces ver el resultado real del manejo exclusivo con esteroides y su respuesta medido por resultados en el estudio de neuroimagen.

Este análisis sugiere que la respuesta radiológica a esteroides y el tiempo de la misma (muy temprana, temprana y tardía o ausente) pueden ser usados como un factor pronóstico independiente, de bajo costo y fácil acceso en pacientes con LCP, determinando además de manera temprana que pacientes responderán al tratamiento habitual con metotrexate y/o radioterapia independiente de la edad o el índice de Karnofsky.

Por las características de la patología estudiada se tuvieron varias limitantes en el estudio, entre ellas que se trata de un análisis retrospectivo y la muestra conseguida por lo que los resultados el presente deben ser usados con cautela hasta que se pueda conseguir una muestra mayor y el análisis logre realizarse de forma prospectiva.

Referencias

1. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg* 1929; 18:1359-402.
2. Henry JM, Heffner RRJ, Drillard SH Earle KM, Davis RL. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 1974; 34:1293-1302.
3. Scott, Batchelor. Primary nervous-system lymphoma. *Lancet Oncol* 2001; 2: 354–65

4. Guinto, Linfoma primario del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes. *Gac Méd Méx* Vol.141 No. 6, 2005
5. Paulus W, Jellinger K, Morgello S, Dekert-Schlüter. Malignant lymphomas. En: *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. Kleihves P, Cavenee WK (Eds). International Agency for Reserch on Cancer. Lyon, France 2000. p. 198-203.
6. CBTRUS. 1997 Annual Report. 1998. Central Brain Tumor Registry of the United States.
7. Larocca LM, Capello D, Rinelli A, et al. The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from germinal center-related B cells. *Blood* 1998; 92: 1011–19
8. Remick SC, Diamond C, Migliozi JA, Solis O, Wagner H, Haase RF, et al. 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.
9. Kuker W, Nagele T, Korfel A, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005; 72:169–177. Largest MRI study to date documenting the number, location, and MRI characteristics of PCNSL.
10. Raizer JJ, Koutcher JA, Abrey LE, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2005; 71:173–180.

11. Haldorsen IS, Krakenes J, Krossnes BK, et al. CT and MR imaging features of primary central nervous system lymphoma in Norway, 1989–2003. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30:744–751.
12. Zacharia TT, Law M, Naidich TP, Leeds NE. Central nervous system lymphoma characterization by diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *J Neuroimaging* 2008; 18:411–417.
13. DeAngelis LM. Cerebral lymphoma presenting as a nonenhancing lesion on computed tomographic/magnetic resonance scan. *Ann Neurol* 1993; 33: 308–311
14. Palmedo H, Urbach H, Bender H, et al. FDG-PET in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: correlation with MRI and clinical follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:164–168.
15. Haque S, Law M, Abrey LE, Young RJ. Imaging of lymphoma of the central nervous system, spine, and orbit [Review]. *Radiol Clin North Am* 2008; 46:339–361; ix.
16. Akter M, Hirai T, Makino K, et al. Diffusion-weighted imaging of primary brain lymphomas: effect of ADC value and signal intensity of T2-weighted imaging. *Comput Med Imaging Graph* 2008; 32:539–543.
17. Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE. Utility of brain FDG-PET in primary CNS lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6:818–820; 840.
18. Karantanis D, O'eill BP, Subramaniam RM, et al. 18F-FDG PET/CT in primary central nervous system lymphoma in HIV-negative patients. *Nucl Med Commun* 2007; 28:834–841.
19. Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 2008; 10:223–228.

- 20.**Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988; 68: 835–53.
- 21.**Maher EA, Fine HA. Primary CNS lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 346–56.
- 22.**Corry J, Smith JG, Wirth A, Quong G, Liew KH. Primary central nervous system lymphoma: age and performance status are more important than treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; **41**: 615–20.
- 23.**Blay JY, Conroy T, Chevreau C, *et al.* High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 864–71
- 24.**Ferreri AJ, Guerra E, Regazzi M, *et al.* Area under the curve of methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas. *Br J Cancer* 2004; 90:353–358.
- 25.**Ferreri AJ, Dell’Oro S, Capello D, *et al.* Aberrant methylation in the promoter region of the reduced folate carrier gene is a potential mechanism of resistance to methotrexate in primary central nervous system lymphomas. *Br J Haematol* 2004; 126:657–664.
- 26.** Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A, *et al.* Primary non-Hodgkin’s lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: Long-term survival and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:501- 508, 2004
- 27.**Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, *et al.* Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 21:266-272, 2003

- 28.**Abrey LE, et al. Primary Central Nervous System Lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Model. *J Clin Oncol* 24:5711-5715.
- 29.**Abrey LE, et al. Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol* 23:5034-5043.
- 30.**Beela, et al. Initial Response to Glucocorticoids. A potentially Important Prognostic Factor in Patients with Primary CNS Lymphoma. *Cancer* 2006; 106:383-7.

