



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA**

**LINFOMA PRIMARIO DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGÍA:**

**PRESENTA:**

**DRA. SILVIA RIVAS VERAS**

**DIRECTOR DE TESIS**

**MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 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.

*Agradecimientos:*

- Al patrón de circunstancias que giraron sobre mi entorno y me permitieron llegar a cada punto en cada momento, a la adaptación lograda en toda mi extensión, y al entendimiento de mi existencia sobre la infinita levedad de este ombligo universal.

*In a completely sane world madness is the only freedom*

## Índice

Resumen.....	(5)
Introducción.....	(7)
Antecedentes históricos.....	(8)
Epidemiología.....	(8)
Linfomagénesis.....	(8)
Presentación clínica.....	(9)
Diagnostico.....	(9)
Escalas pronosticas.....	(10)
Tratamiento.....	(11)
- Introducción	
- Monitoreo de la respuesta	
- Rol de la cirugía	
- Corticoesteroides	
- Radioterapia	
- Quimioterapia	
- Quimioterapia intraventricular e intratecal	
- Disrupción de la barrera hematoencefalica	
- Tratamiento en pacientes mayores de 65 años	
- Rituximab	
- Terapia de salvamento	
Justificación.....	(21)
Planteamiento del problema.....	(22)
Objetivos.....	(22)
Material y métodos.....	(23)
Resultados generales.....	(26)
Discusión.....	(31)

Conclusiones..... (34)  
Bibliografía..... (35)

## Resumen:

**Introducción.-** Los linfomas primarios del sistema nervioso central, son neoplasias linfoproliferativas de curso agresivo y que generalmente se asocian con una mala respuesta al tratamiento, debido a la baja incidencia de estas neoplasias la información relacionada con sus factores clínicos y fisiopatológicos no son del todo conocidos, integrar toda esta información con la finalidad de generar mejores estrategias de tratamiento para cambiar la historia natural de la enfermedad es aún una ardua tarea de clínicos e investigadores en este ramo.

**Objetivo.-** Describir las características clinicopatológicas, tratamiento y respuesta en pacientes con PCNSL del Instituto Nacional de Cancerología.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio descriptivo sobre las características clinicopatológicas, modalidad de tratamiento y respuesta en pacientes con diagnóstico de PCNSL , valorados en el Instituto Nacional de Cancerología, México durante el periodo Enero 2006 al 31 Mayo del 2013; se reviso la base de datos del sistema Operativo INCANet encontrando 25 pacientes con linfoma confinado al sistema nervioso central , 15 de estos pacientes fueron excluidos para este estudio por ser portadores de VIH, por lo que únicamente 10 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión (diagnóstico de PCNSL).

**Resultados:** Diez pacientes con diagnóstico de PCNSL. Con un discreto predominio en el sexo masculino (60%) en una relación de 1.2:1. La edad al diagnóstico osciló entre 25 a 90 años (mediana 53.8) ,utilizando al ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) como escala funcional el 70% se catalogo como clase 1 (10% clase 3, 20% clase 4), se observo que el 60% de la población manifestó síntomas B , se corroboró al igual que en la literatura universal que las alteraciones en el campo visual fueron los síntomas más frecuentes (60%) e incluyó a la visión borrosa (40%) y perdida de la función visual (60%) , se observó que la afección en la memoria a corto plazo y las parestesias fueron los segundos en frecuencia (50%) , en un 40% se documento cefalea y hemiplejia contralateral a la lesión , finalmente el 30% con irritabilidad y alteraciones en la marcha. Al analizar las variables dependientes del tumor encontramos que la histología observada en el 100% de la población fue del tipo DLBCL , el subtipo molecular más frecuente fue la variante no especificada (40%), seguido del centrogerminal y células B activadas (30% en ambos casos) . Lo modalidad de imagen utilizada con la finalidad de evaluar la lesión tumoral confinada al sistema nervioso central fue MRI (70%), (2 pacientes con CT y un paciente con PET CT), al diagnóstico el 70% presento lesión tumoral única, el 20% dos lesiones y un paciente con tres; todas ellas confinadas únicamente al CNS, el 50% de estas se localizaron en el

lóbulo frontal, 30% a nivel parietal (Dos pacientes única, y uno con frontotemporal); 10% temporal y 4 pacientes con afección intraocular distribuidas de la siguiente forma; 50% como afección única, 25% doble (Frontal izquierda + intraocular), 25% triple (Frontal derecha + parietal e Intraocular ipsilateral); un paciente con enfermedad voluminosa. El análisis bioquímico demostró que el 50% debutó con una deshidrogenasa láctica sérica (LDH) incrementada, la concentración de proteínas dentro del líquido cefalorraquídeo (CSF) fue aumentada en el 40% , se determinó infiltración al CSF por medio de citología en el 30%. Se empleó dosis altas con Dexametasona a 40mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 días en un 30% , el 60% recibió metotrexato a dosis altas (66% 3g/m<sup>2</sup> y 33% 6g/m<sup>2</sup> ) las cuales se administraron en 1 a 6 ciclos (5 pacientes un ciclo, 1 con 4 ciclos y dos con 6 ciclos), la radioterapia se utilizó en el 40%; indicado como monoterapia en la mitad de las situaciones a dosis de 30Gy (20%), 32Gy (20%), 36 Gy (60%), un paciente recibió poliquimioterapia con esquema CHOP por 4 ciclos. Se realizó estudio de intervalo en 2 pacientes, dicho intervalo se realizó a 4 ciclos en ambos casos, utilizando MRI como método de examinación (100%) se obtuvo respuesta completa en un paciente y el otro con enfermedad estable ; respuesta observada hasta el final del tratamiento. Únicamente se logró valorar a cuatro pacientes al final del tratamiento; tres lograron respuesta completa y uno con enfermedad estable, del resto de pacientes uno continúa bajo tratamiento, y 5 abandonaron tratamiento en forma voluntaria.

**Conclusión:** Con esta descripción de casos se confirma la baja incidencia de esta neoplasia, la pobre estandarización en su abordaje diagnóstico y terapéutico, y su mala respuesta al tratamiento.

**Introducción:** El linfoma primario de sistema nervioso central (PCNSL), es una variante extranodal de linfoma no Hodgkin que acontece en el 2 al 5% de todos los tumores primarios en pacientes inmunocompetentes; malignidad agresiva y poco común del sistema nervioso central (CNS). PCNSL forma parte del 2.4% de los tumores cerebrales en los Estados Unidos de Norteamérica (3). El mayor riesgo para el desarrollo de linfomas de sistema nervioso central es el estado de inmunodeficiencia, adquirida o congénita. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana incrementa el riesgo de desarrollar PCNS en 3600 veces más comparado con el resto de la población (3).

Aproximadamente en el 90% de los casos presenta una histología difusa de células grandes tipo B y el 10% restante se encuentra caracterizado por los linfomas tipo Burkitt, algunos linfomas de bajo grado pobremente caracterizados y linfomas de células T. (4)

Aún no se define un tratamiento estándar, pero las dosis altas de metotrexate (HD-MTX) pueden ser benéficas, actualmente las HD-MTX son combinadas con otras drogas quimioterapéuticas para mejorar los resultados de la monoterapia con HD-MTX, sin embargo el impacto clínico es poco claro ya que existe evidencia de un alto riesgo de eventos adversos como lo son las complicaciones infecciosas. El uso de radioterapia se encuentra confinado a los pacientes con una respuesta parcial a la inducción, y el tratamiento con terapia intratecal continua siendo controversial con tendencia a la desaparición (4).

A pesar de la caracterización histopatológica con los linfomas de células grandes tipo B (DLBCL) el pronóstico es mucho peor que en otras formas nodales y extranodales de los DLBCL y las intervenciones terapéuticas en esta área son aún insatisfactorias (5).

Es necesario conocer la incidencia de esta neoplasia en los diferentes grupos poblacionales siendo esta una herramienta fundamental para entender sus fundamentos fisiopatológicos a través del análisis de su forma de presentación, edad, sexo, raza y correlación con agentes infecciosos, ello con la finalidad de generar estrategias en el tratamiento que permitan mejorar la historia natural de la enfermedad.



### **Antecedentes históricos:**

Catalogado en la clasificación histopatológica emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS 2008) como un linfoma de células grandes tipo B confinado al sistema nervioso central u ocular que excluye a los linfomas de duramadre, intravascular, con evidencia de enfermedad sistémica y estado de inmunodeficiencia congénita ó adquirida.

Si bien la inmunosupresión asociada al virus de la inmunodeficiencia humana es la causa más importante para su incidencia, existe en este catálogo un apartado especial para pacientes con linfoma asociado a HIV primario de sistema nervioso central (2).

**Epidemiología:** Esta forma de presentación extranodal de los linfomas no Hodgkin aparece en una mediana 62 años, PCNSL es una enfermedad rara con una incidencia de 2.7 casos por millón de habitante año, pero desde 1990 su incidencia ha incrementado en poblaciones inmunocompetentes como también inmunocomprometidas (más comúnmente en infecciones relacionadas a HIV). Gran parte de los estudios muestran un ligero predominio en la población de sexo masculino con un estimado del 58% de casos en hombres (6)

**Fisiopatología:** PCNSL es una neoplasia de estirpe linfoide que probablemente surja del centro pos germinal y subsecuentemente se localice en el sistema nervioso central por mecanismos neurotrópicos desconocidos. Histológicamente el DLBCL del sistema nervioso central esta caracterizado por inmunoblastos y centroblastos agrupados alrededor de los vasos sanguíneos cerebrales; la infiltración por células T reactivas permite a los patólogos discernir entre procesos reactivos y neoplásicos. Los mecanismos moleculares que permiten el desarrollo de los linfomas primarios de sistema nervioso central permanecen pobremente descubiertos. Una de las limitaciones para el estudio de estas patologías es el pequeño tamaño de muestra del tejido permisible para realizar estudios moleculares esto es debido a que el diagnostico es realizado por medio de biopsia con aguja por estereotaxia. Ciertas características moleculares son similares en PCNSL y sistémico. Al igual que el DLBCL, los análisis de expresión genómica han demostrado que el PCNSL puede ser clasificado en tres clases moleculares: Células B centrogeminal, Células B activadas y linfoma de células grandes B (no especificado-NOS). Común en estas entidades se encuentran Translocaciones en el gen BCL6, Hipermutaciones somáticas aberrantes, alteraciones en protooncogenes como lo es MYC, PAX5, y deleciones en 6q. Sin embargo existen ciertas características moleculares en el PCNSL que lo distinguen de sus variantes sistémicas. Al realizar análisis de expresión genómica se ha observado que el PCNSL se encuentra caracterizado por activación de múltiples vías relacionadas con la adhesión y la matriz extracelular incluyendo los siguientes

genes MUM1, CXCL13 y CHI3L. PCNSL también muestra incremento en la expresión de c-MYC y Pim-1, estos resultados han permitido generar hipótesis sobre el tropismo de estos tumores por el sistema nervioso central. (8)

**Presentación Clínica:** Aunque el PCNSL puede ocurrir en cualquier grupo de edad, la mediana de presentación es entre 53 a 61 años, con un ligero predominio en hombres. Los pacientes comúnmente se presentan con una lesión única más frecuentemente supratentorial. La duración de los síntomas previos al diagnóstico es de aproximadamente 2- 3 años. En un estudio retrospectivo de 248 pacientes inmunocompetentes en 19 centros oncológicos de Francia y Bélgica se encontró que el 33% de los casos se debutaron con signos y síntomas secundarios al incremento de la presión intracraneal, 43% con alteraciones neuropsiquiátricas, déficits neurológicos focales en el 70%, 14% convulsiones y 4% con afección vítrea (9). La incidencia de meningitis linfomatosa en PCNSL es de aproximadamente el 8% cuando esta es valorada por resonancia magnética y del 42% cuando se determina por citología del líquido cefalorraquídeo, el linfoma primario leptomeníngeo ha sido observado en menos del 5-10% y el linfoma primario del cordón espinal intramedular es aún más raro con menos de 50 casos reportados en la literatura (10).

**Diagnóstico:** El grupo colaborativo internacional para el estudio del linfoma primario del CNS ha publicado un consenso con la finalidad de conocer los estudios básicos de diagnóstico requeridos en la evaluación del paciente con PCNSL. Los objetivos de la evaluación diagnóstica son el conocer la extensión de la enfermedad y confirmar que el linfoma se encuentre confinado al sistema nervioso central. El examen físico deberá de incluir una exploración neurológica exhaustiva, revisión ganglionar completa, y exploración testicular en los pacientes de sexo masculino, debido a que no existe una escala estándar para la evaluación neurológica es adecuado realizar un Mini- Mental Test (MMSE) el cual deberá ser monitorizado en forma seriada. A menos que se encuentre contraindicado, se deberá de realizar una punción lumbar con evaluación del líquido cefalorraquídeo para el conteo celular, características bioquímicas, citología, citometría de flujo y en caso permisible, estudios genéticos con la finalidad de identificar reaarreglos en las cadenas pesadas de inmunoglobulinas (4).

Los estudios de imagen deberán incluir resonancia magnética de cráneo con gadolinio (MRI)(Imagen 1), la tomografía computada con medio de contraste en algunas ocasiones puede substituir a la resonancia magnética, sobre todo en las situaciones en las cuales no se cuenta con este recurso (MRI) ó se encuentre contraindicada. Debido a que la enfermedad extraneural ha sido reportada en

un 3.9 a 12.5% de los pacientes con PCNSL, se deberá de practicar una CT de tórax, abdomen y pelvis así como biopsia y aspirado de médula ósea con la finalidad de descartar enfermedad sistémica oculta. El examen oftalmológico se deberá de practicar con lámpara de hendidura la cual es necesaria para excluir afección a nervio óptico, retina ó cavidad vítrea.

Los estudios séricos incluyen, deshidrogenasa láctica, biometría hemática completa, depuración de creatinina, pruebas de funcionamiento hepático además de perfil serológico para HIV y hepatitis (3).

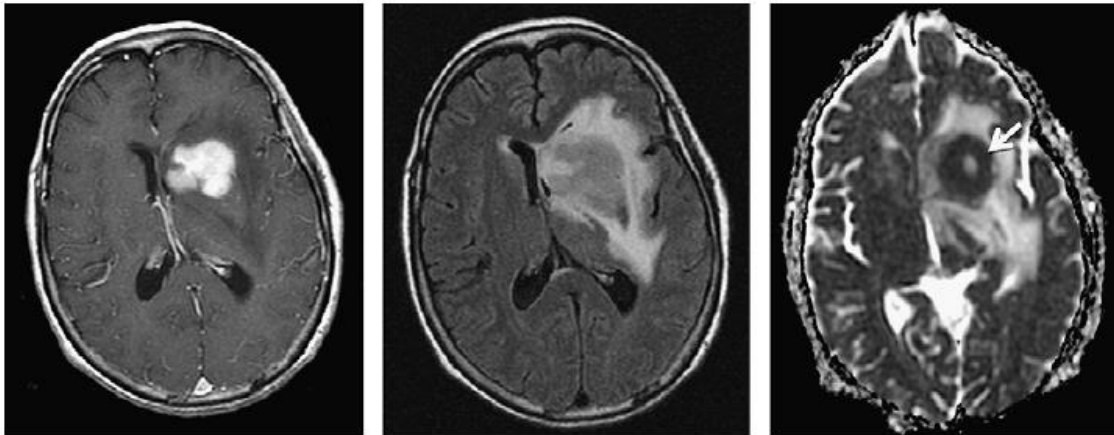


Imagen 1: Imágenes en resonancia magnética, corte axial de PCNSL.

### **Escalas pronósticas:**

La identificación de marcadores pronósticos en PCNSL no únicamente permite una valoración más individualizada del paciente, al tiempo que favorece a los clínicos e investigadores desarrollar estrategias terapéuticas ajustadas al riesgo. Ciertos marcadores moleculares tienen importancia pronóstica. La delección en 6q se encuentra relacionada con una supervivencia más corta, mientras que la expresión de BCL-6 con un pronóstico favorable. Varias escalas clínicas pronósticas han sido propuestas para estratificar el riesgo de los pacientes con PCNSL. En un estudio retrospectivo de 338 pacientes con diagnóstico reciente de PCNSL, la edad y el estado funcional fueron las dos variables identificadas en el análisis multivariado con mayor impacto pronóstico, las cuales han sido reproducidas en algunos otros estudios (11). En base a los factores previamente descritos los pacientes fueron divididos en tres clases: Aquellos menores de 50 años con escala funcional de Karnofsky (KPS) mayor de 70 y pacientes mayores de 50 años con KPS menor de 70, al aplicar esta escala pronóstica en tres grandes estudios clínicos del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), se obtuvo una mediana de supervivencia en la clase 1 de 5.2 años (< de 50 años;

KPS >70); para la clase 2 (KPS >70; edad > 50 años) de 2.1 años y de 0.8 años en la clase 3 (KPS < 70, edad > 50)(4).

El grupo Internacional para el estudio del linfoma extranodal también ha desarrollado un sistema pronóstico de estadificación basado en la información obtenida de 378 pacientes con PCNSL tratados en 23 centros. Las 5 variables asociadas con pobre pronóstico fueron la edad mayor de 60 años, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) mayor a 1, aumento de concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, aumento del lactato de deshidrogenasa y afección de regiones profundas dentro del cerebro (ganglios basales, regiones periventriculares, cerebelo, mesencéfalo). Pacientes con 0 a 1 (bajo riesgo), 2 a 3 (riesgo intermedio), y 4 a 5 (alto riesgo) de esas variables obtuvieron una supervivencia global a 2 años del 80%, 48% y 15%, en forma respectiva (7)

Mayor investigación es requerida para conocer si distintos abordajes terapéuticos son requeridos para los diferentes grupos de riesgo.

### **Tratamiento:**

**Introducción:** Históricamente los pacientes con diagnóstico recientes de PCNSL fueron tratados con irradiación a holocráneo y corticoesteroides, con una mediana de supervivencia reportada en 12-15 meses; el tratamiento con quimioterapia se mantenía reservada únicamente para pacientes con enfermedad recurrente o refractaria (13). En 1985, Denagelis y colaboradores reportaron 31 pacientes con diagnóstico reciente de PCNSL quienes recibieron tratamiento con modalidad combinada que consistió en metotrexate 1g/m<sup>2</sup> más metotrexate intraventricular , seguido de irradiación a holocráneo y posteriormente dosis altas de citarabina; 16 pacientes fueron tratados únicamente con irradiación ya que rechazaron el tratamiento combinado. La mediana de supervivencia en la modalidad combinada fue de 42.5 meses comparado con 21.7 mese en el grupo que recibió monoterapia a base de irradiación , aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos , bajo la modalidad combinada se registro la mediana de supervivencia más prolongada hasta ese momento documentada dentro de cualquier otro régimen de tratamiento (14). Posteriormente, los estudios clínicos se diseñaron con la finalidad de evaluar la modalidad combinada. Múltiples estudios fase II y análisis retrospectivos confirmaron que la combinación de quimioterapia y radiación fueron más efectivos que la radioterapia como única modalidad de tratamiento. Sin embargo la Neurotoxicidad de la terapia combinada es más marcada sobre todo en el grupo de pacientes de edad avanzada con PCNSL. (15). Durante todos estos años, los clínicos e investigadores se han encontrado ante el reto de

diseñar estrategias en el tratamiento que favorezcan la cura y disminuyan el riesgo de neurotoxicidad posterior al tratamiento (12).

### Monitoreo de la respuesta al tratamiento:

Aunque existen numerosos estudios fase II en PCNSL, los criterios de respuesta no han sido estandarizados entre los diferentes estudios. Por esta razón, el grupo colaborativo internacional para el tratamiento del PCNSL (IPCG) creo guías con la finalidad de estandarizar el monitoreo para la respuesta en el tratamiento en los estudios clínicos (Tabla 1). Los criterios de respuesta toman en consideración las imágenes, dosis de esteroide, citología del líquido cefalorraquídeo y examinación oftalmológica. Al termino de la terapia el IPCG recomienda valorar al paciente cada 3 meses durante los primeros 2 años, posteriormente cada 6 meses por tres años y cada 12 meses por los siguientes 5 años, al momento de la visita de seguimiento se recomienda realizar examen físico e interrogatorio (incluya mini mental test) y resonancia magnética (12).

**Tabla 1: Consenso del IPCG para la vigilancia de la respuesta en el PCNSL**

<b>Respuesta</b>	<b>Imagen de cráneo</b>	<b>Dosis de esteroide</b>	<b>Examen oftalmológico</b>	<b>Citología de LCR</b>
RC	Sin realce	Ninguna	Normal	Negativo
RC no confirmada	Realce mínimo con medio de contraste	Cualquiera	Normal o mínima pigmentación en el epitelio retiniano (RPE)	Negativo
RP	Disminución del 50% en el realce	No aplica	Normal o mínimas anormalidades en el RPE Disminución en las células vítreas ó infiltrados retinianos	Negativo Persistente o sospechoso
Progresión	Incremento en el 25% del realce, cualquier nuevo sitio de enfermedad	No aplica	Recurrente o nueva enfermedad	Recurrente o positivo
Estable	Todos los escenarios que no se encuentran agrupados en los anteriores	No aplica		

**Rol de la cirugía:** PCNSL es típicamente diagnosticado con biopsia guiada por estereotaxia. La resección total no juega ningún rol terapéutico en el PCNSL, ya que normalmente esta patología es multifocal a menudo con diseminación dentro del LCR y ojos. En un metaanálisis de 50 estudios prospectivos y retrospectivos, la extensión de la resección no afectó la supervivencia. Resecciones extensas poseen el riesgo de empeorar el déficit neurológico y retrasar el tratamiento sistémico. La resección quirúrgica deberá ser reservada para las situaciones en las que el déficit neurológico sea secundario a herniación cerebral (16).

**Corticoesteroides:** Los corticoesteroides pueden causar una rápida regresión del tumor y disminuyen el edema asociado a este. Sin embargo, si este se administra previo a la biopsia diagnóstica, la morfología celular puede modificarse y llevar a errores en el diagnóstico. Por esta razón, antes de la biopsia es preferible utilizar otros métodos como la administración de manitol, el cual puede ser utilizado para los pacientes sintomáticos con datos de aumento en la presión intracraneal. La respuesta inicial a los corticoesteroides predice una mejor respuesta al tratamiento. Un estudio retrospectivo se reportó que la mediana de supervivencia en pacientes con diagnóstico reciente de PCNSL que presentaron respuesta radiológica a los corticoesteroides fue de 117 meses comparado con 5.5 meses de los no respondedores. Sin embargo y de forma inevitable la gran mayoría de pacientes presenta recaída, aún posterior a una adecuada respuesta a los esteroides, necesitando la administración de otros tratamientos (17).

**Radioterapia:** La irradiación a holocráneo (WBRT) como modalidad única resulta en una mediana de supervivencia documentada en 12-18 meses, y la supervivencia global a 5 años se encuentra en el rango del 10-29% (18). Aunque la respuesta es observada en más del 90% de los pacientes irradiados, muchos de estos recaen. La adición de quimioterapia a WBRT resultó en una tasa de respuesta más alta y mejoró la supervivencia global. Un limitado número de estudios han evaluado sistemáticamente la función cognitiva en pacientes sometidos a WBRT y quimioterapia, con definiciones variables de deterioro cognitivo lo cual ha dificultado su comparación. Dentro de estos estudios, se ha obtenido evidencia sustancial de que los pacientes sometidos a tratamiento combinado (Quimioterapia + irradiación a holocráneo) poseen una tasa más alta de daño cognitivo comparado con el grupo de pacientes que recibieron una modalidad única de tratamiento con quimioterapia (20).

Las dosis bajas de irradiación a holocráneo se encuentran bajo investigación como un método potencial para reducir la incidencia de neurotoxicidad. Un estudio realizado por Shah y colaboradores (13) evaluó la toxicidad y eficacia de dosis bajas de irradiación (23.4 Gy) en pacientes que habían logrado una respuesta completa al tratamiento con rituximab, metotrexate, procarbazona y

vincristina. Con una media de seguimiento a 37 meses, la supervivencia global a 2 años fue del 67% sin documentar neurotoxicidad. En otro estudio aleatorizado de no inferioridad fase III desarrollado subsecuentemente, la omisión de la radioterapia fue evaluada, 551 pacientes con diagnóstico reciente de PCNSL fueron aleatorizados a recibir dosis altas de metotrexate con o sin radioterapia. Se observó una tendencia a la alza en la supervivencia media libre de progresión en la cohorte que recibió tratamiento combinado comparado con el grupo que únicamente recibió quimioterapia (18.3 meses contra 11.9 meses;  $P = .14$ ), la supervivencia global no demostró diferencia (32.4 contra 37.1 meses;  $P = .71$ ) (21). Sin embargo, no se pudieron obtener conclusiones objetivas de este estudio dado al gran número de violaciones en el protocolo (30% de los pacientes); aunque la información se encuentra limitada, muchos centros han adoptado la administración de quimioterapia sola, y difieren el uso de radioterapia para los pacientes en recaída.

**Quimioterapia:** En contraste con el tratamiento estándar para el DLBCL sistémico, el tratamiento con CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona) no posee ningún rol en el tratamiento del PCNSL (23). Series retrospectivas han reportado que el tratamiento con ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y doxorrubicina sumado a metotrexate resultó en una mayor toxicidad sin beneficio en la supervivencia. Un estudio aleatorizado, fallo en demostrar beneficio alguno para la supervivencia al realizar combinaciones de CHOP más radioterapia (22).

El tratamiento con metotrexate se ha convertido en la piedra angular ante cualquier régimen para el PCNSL (23). Las dosis altas de metotrexate administradas en forma sistémica como monoterapia son efectivas, concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo pueden ser obtenidas posteriores a la administración de dosis superiores a 3 g/m<sup>2</sup> (24). El consorcio para los nuevos abordajes en el tratamiento de tumores de sistema nervioso central (NABTT) realizó un estudio fase II de metotrexate como monoterapia a dosis de 8g/m<sup>2</sup> cada 2 a 4 semana en 25 pacientes con PCNSL de reciente diagnóstico. La tasa de respuesta completa fue de 52%, la mediana de supervivencia libre de progresión de 12.8 meses, y la supervivencia global de 55.4 meses. Doce pacientes experimentaron toxicidad hematológica e infecciosa grado 3 ó 4 (25). La respuesta clínica reportada en este estudio fue comparable con los resultados obtenidos con otras combinaciones más tóxicas. Otros estudios de monoterapia con dosis altas de metotrexate han reportado resultados similares, y tasas bajas de neurotoxicidad.

Numerosos estudios fase II han evaluado la adición de otros agentes citotóxicos al metotrexate. En un estudio aleatorizado fase II de 79 pacientes con diagnóstico reciente de PCNSL, la adición de ara C (4 dosis de 2g/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) a 4 ciclos de metotrexate a dosis de 3.5g/m<sup>2</sup> cada 3 semanas resultó en una alta

tasa de respuestas radiológicas (tasa de respuesta completa = 46% en el brazo combinado contra 18% en metotrexate como monoterapia;  $P=.006$  y una tendencia a mejorar la supervivencia (Supervivencia global a 3 años de 46% contra 32%;  $P=.07$ ). La toxicidad fue generalmente limitada, pero se presentó más comúnmente en el brazo de terapia combinada, con tres muertes relacionadas a toxicidad (1 toxicidad hepática, 2 sepsis) y un fallecimiento en el brazo de metotrexate como monoterapia (toxicidad cardíaca) (28). Dada la alta tasa de respuesta completa, y la tendencia hacia mejorar la supervivencia en el brazo combinado; la combinación de metotrexate y ara-C se considera un régimen importante en primera línea para los pacientes con PCNSL de reciente diagnóstico, fuera de un estudio clínico.

Algunas otras combinaciones de quimioterapia han sido presentadas por Rubenstein y colaboradores (29). Un total de 46 pacientes tratados con un régimen de inducción a base de metotrexate 8g/m<sup>2</sup> cada 2 semanas por 8 semanas, rituximab 375mg/m<sup>2</sup> semanal por 6 semanas y temozolamida 150-200mg/m<sup>2</sup> los días 7-11 por 5 ciclos y en los pacientes con respuesta completa, se administró consolidación con ara-C (2g/m<sup>2</sup> los días 1-4 más Etopósido 40mg/m<sup>2</sup> los días 1-4, con lo que se logró respuesta completa en el 63%, mediana de supervivencia libre de progresión de 2.3 años y una supervivencia global a 3 años del 67%. Con lo anteriormente descrito y debido a la ausencia de estudios fase III, se ha recomendado que el abordaje en el tratamiento de estos linfomas sea el de administrar regímenes con multiagentes que contengan metotrexate como primera línea en el tratamiento de PCNSL. La irradiación a cráneo se reservara para los casos en los cuales no es posible obtener respuestas completas a la quimioterapia, ó para la enfermedad con progresión.

**Quimioterapia intraventricular e intratecal:** La quimioterapia intratecal ha sido incorporada a diferentes regímenes de tratamiento, pero hasta el momento no existen estudios prospectivos aleatorizados con la finalidad de establecer si el tratamiento con terapia intratecal mejora la supervivencia. Sandor y colaboradores reportaron una tasa de respuesta completa del 79% en 14 pacientes que recibieron dosis altas de metotrexate, tiotepa, vincristina, Dexametasona y tratamiento intratecal con metotrexate más ara-C (30). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 16.5 meses y la supervivencia global no fue determinada al momento de la publicación. Leucoencefalopatía grave ocurrió en 2 pacientes y neutropenia significativa se observó en el 50% de los ciclos administrados. Un estudio piloto de 20 pacientes con PCNSL tratados con el protocolo de Bonn (31), régimen que consiste en dosis altas sistémicas de metotrexate + ara-C (Incluye ara-C, dexametasona, alcaloides de la vinca, ifosfamida y ciclofosfamida) y tratamiento intraventricular con ara-C, metotrexate más prednisolona, reportó respuesta completa en 11 pacientes y



remisión parcial en 2 con una mediana de supervivencia en 54 meses, y una mediana de tiempo para falla al tratamiento de 20.5 meses. Las complicaciones derivadas de este tratamiento fueron principalmente hematológicas e infecciosa (4 pacientes experimentaron infección del reservorio Ommaya). Un paciente presentó disfunción cognitiva, posiblemente por el tratamiento. Estos resultados motivaron a la expansión en un multicéntrico fase II, en el cual 65 pacientes con PCNSL fueron tratados con el mismo esquema (32). El 61% de los pacientes obtuvo respuesta completa, 6% con respuesta parcial y el 19% de los pacientes progreso. Con una mediana de supervivencia global en 50 meses y una mediana de tiempo para la falla en el tratamiento de 21 meses. En pacientes menores de 61 años, la mediana de supervivencia libre de progresión y la supervivencia global no fueron determinadas al momento de la publicación. Las muertes relacionadas al tratamiento se presentaron en 6 pacientes (9%), siendo la sepsis en el paciente mielosuprimido como la causa principal de muerte en 5 pacientes, infección del reservorio Ommaya en 12 pacientes (19%), siendo esta la cifra más alta reportada al compararla con otros ensayos clínicos. Dada la alta tasa de eventos infecciosos, se realizaron estudios fase II con el protocolo de Bonn modificado, el cual omite el tratamiento con terapia intraventricular (30-32). En 35 pacientes analizados tratados con este protocolo, el 46% obtuvo respuesta completa y el 20% respuesta parcial. La mediana de tratamiento libre de falla fue de 8 meses, y en pacientes jóvenes, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7 meses, la cual fue mucho menor que otros estudios. Dados estos resultados el estudio fue terminado de manera temprana. Estos resultados podrían apoyar al uso de terapia intratecal, sin embargo y debido a la ausencia de ensayos prospectivos aleatorizados, la pregunta aún no puede ser contestada, no solo eso, diferentes análisis de estudios retrospectivos no han demostrado un beneficio para el uso de la terapia intratecal. De un estudio multicéntrico retrospectivo en 370 pacientes con PCNSL (33), la adición de terapia intratecal a las dosis altas de metotrexate no demostró mejorar la supervivencia, aún en pacientes con citología positiva para la infiltración en el líquido cefalorraquídeo; sin embargo con esta modalidad tratamiento, se presentó una alta incidencia de neurotoxicidad en el grupo de pacientes que recibió tratamiento intratecal. De igual forma, un estudio retrospectivo de casos controlados no reportó diferencia en la supervivencia entre los pacientes que recibieron dosis altas de metotrexate con o sin aplicación de terapia intratecal a base de metotrexate (34). A pesar del pobre beneficio obtenido, la naturaleza retrospectiva de estos estudios justifica tomar con precaución la interpretación de sus resultados. En la práctica clínica, existen limitaciones para el uso del tratamiento intratecal en los pacientes con PCNSL, debido a que aproximadamente una tercera parte se puede presentar con incremento de la presión intracraneal, lo cual puede contraindicar la punción lumbar, ó la colocación de un reservorio Ommaya. Existe un incremento en el riesgo de complicaciones como neurotoxicidad, particularmente en los pacientes

sometidos irradiación ó dosis altas de metotrexate. En un estudio prospectivo de 33 pacientes con PCNSL tratados con citarabina liposomal intratecal en combinación con poliquimioterapia sistémica que incluía dosis altas de metotrexate y ara-C. El 21% de los pacientes desarrollo como medular/síndrome de cauda equina, atribuible a la combinación de quimioterapia sistémica más citarabina liposomal intratecal. (35).

En la ausencia de estudios más definitivos que demuestren un beneficio en la supervivencia, el uso de quimioterapia intratecal sigue siendo controversial con miras a su desaparición.

**Disrupción de la barrera hemato-encefálica:** La disrupción de la barrera hematoencefalica es un abordaje alternativo con la finalidad de obtener concentraciones más altas de quimioterapia en el sistema nervioso central. Angelov y colaboradores reportaron la experiencia de un estudio multi-institucional de 149 pacientes con diagnóstico reciente de PCNSL tratados con disrupción reversible de la barrera hematoencefalica y administración de metotrexate intraarterial. La tasa de respuesta completa fue del 58%, con una mediana de supervivencia global de 3.1 años y una mediana de supervivencia libre de progresión de 1.8 años. Aunque el tratamiento fue bastante bien tolerado, dentro los efectos secundarios mayormente reportados fueron convulsiones parciales benignas (9.2%), sin embargo este procedimiento requiere de una experiencia institucional, y hasta el momento es poco probable que se convierta en un estándar de tratamiento (36).

#### **Dosis altas de quimioterapia con rescate de células madre:**

Estudios recientes con dosis altas de quimioterapia seguido por trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico reciente de PCNSL, han reportado resultados preliminares alentadores.

Illerhaus y colaboradores diseñaron un estudio fase II (37), de pacientes con PCNSL sometidos a tratamiento secuencial con metotrexate sistémico (8g/m<sup>2</sup> x 3), ara-C (3g/m<sup>2</sup> x 2 dosis) y tiotepa (40mg/m<sup>2</sup>) seguido con altas dosis de quimioterapia más trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (HCT/ASCT) y dosis hiperfraccionadas de irradiación a holocráneo. De 23 pacientes que recibieron HCT/ASCT, 15 obtuvieron respuesta completa y de los 21 pacientes tratados con irradiación, el 100% logro una respuesta completa. La supervivencia global a 5 años fue del 69% para todos los pacientes, y del 87% para el grupo de pacientes que recibió HCT/ASCT. Sin embargo el 24% de los pacientes irradiados desarrollo leucoencefalopatía.

En un estudio piloto subsecuente, 13 pacientes con PCNSL utilizaron el mismo esquema de inducción pero con restricción de radioterapia a los pacientes que no lograron respuesta completa posterior a la quimioterapia (38). La supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 77%, en una media de seguimiento a 25 meses. El resultado de este estudio, pese a ser pequeño, sugiere que se puede lograr resultados adecuados sin el uso de radioterapia como consolidación. Sin embargo, este abordaje amerita de más estudios que determinen el esquema óptimo de inducción y acondicionamiento, además de una mayor vigilancia a la toxicidad asociada con estos regímenes.

**Tratamiento de pacientes ancianos:** Aunque aproximadamente el 50% de los pacientes con PCNSL son mayores de 65 años de edad, esta población continua siendo pobremente estudiada (11). Minimizar la toxicidad en el anciano es particularmente desafiante y el obtener terapias subóptimas continúa siendo el mayor problema. El registro de de vigilancia, epidemiología y de resultados finales de sus siglas en ingles (SEER), de pacientes con cáncer, reporto que el 80% de los mayores de 65 años con diagnostico reciente de PCNSL recibió algún tipo de tratamiento. De los cuales el 36% fue con radioterapia (monoterapia), y en un 22% la quimioterapia fue el tratamiento de elección (39). El uso de monoterapia a base de radiación incrementa con la edad; de un estudio prospectivo en donde se evaluó la dosis de 40 Gy más un boost de 20-Gy, se observo una mediana de supervivencia en 7.6 meses (18), concluyendo que la radioterapia sola probablemente es inefectiva. Múltiples estudios han reportado que los pacientes ancianos pueden tolerar esquemas a base de metotrexate con una tasa de respuesta adecuada y mínima neurotoxicidad (40). En una serie retrospectiva de 174 pacientes ancianos tratados en una sola institución, el 96.5% fue sometido a tratamiento, de los cuales el 83% recibió quimioterapia a base de metotrexate. Con una mediana en supervivencia global de 25 meses; únicamente el 20% de los pacientes se mantuvo con vida durante más de 3 años. La neurotoxicidad relacionada al tratamiento fue mayor en aquellos pacientes que recibieron irradiación a holocráneo (41). Algunos otros estudios también han confirmado la alta tasa de leucoencefalopatía asociada al tratamiento combinado en pacientes ancianos, lo que ha llevado a los investigadores a explorar protocolos de tratamiento en donde la piedra angular sea el uso de metotrexate.

Fritsch y colaboradores publicaron sus resultados de un estudio piloto con rituximab, metotrexate, procarbazona y lomustina, en 28 ancianos mayores de 65 años. La radioterapia se reservo únicamente para los pacientes que no respondieron a la quimioterapia (42). Con ello lograron una tasa de respuesta completa en el 64%, además de una supervivencia global y supervivencia libre de progresión a tres años del 31%. El 7% presento mortalidad relacionada al tratamiento, comparable con resultados obtenidos en otros estudios.

Dado que cada paciente requiere una valoración cuidadosa y que el beneficio es mayor al riesgo; se considera a los pacientes ancianos candidatos al tratamiento con quimioterapia; dejando fuera a la radioterapia como primer línea de tratamiento.

**Rituximab:** Anticuerpo monoclonal en contra de CD20, considerado estándar en el tratamiento del DLBCL sistémico. Debido a que el 90% de los pacientes con PCNSL son CD20 (+), los investigadores se han dado a la tarea de analizar el papel del Rituximab en PCNSL. En un estudio piloto realizado por el Instituto Nacional de Cancer (NABTT-CNS Consortium), 12 pacientes con PCNSL recurrente o refractario que fallaron al tratamiento con metotrexate fueron sometidos a dosis semanales de Rituximab (375mg/m<sup>2</sup>). Una tercera parte de los pacientes mostro respuesta radiológica, las toxicidades fueron modestas.

La administración intratecal de rituximab puede también ser benéfica. De un estudio fase I con el uso de rituximab intraventricular (10-25mg) en pacientes con PCNSL recurrente, se reporto que la administración intraventricular de rituximab es factible y puede poseer actividad anti-linfoma. Existen algunos otros estudios clínicos en marcha con la finalidad de evaluar la terapia intratecal y sistémica a base rituximab en pacientes con PCNSL de reciente diagnostico y refractarios a tratamiento. (NCT00098774; NC01011920; NCT00221325) (43-44)

**Terapia de salvamento:** Muchos pacientes con PCNSL eventualmente progresan o recaen, requiriendo alguna terapia de salvamento. Hasta el momento no existe un tratamiento estándar en este escenario clínico, y el pronóstico es por mucho peor, con una supervivencia en el orden de meses. Escasos estudios prospectivos han sido publicados en esta área. Dentro de las drogas que manifiestan actividad antilinfoma y que se han utilizado con esta indicación se encuentra al topotecan (45), temozolamida (46), rituximab (47), además de combinaciones a base de rituximab y temozolamida (48); procarbazona, lomustina y vincristina (49). La reinducción con metotrexate, en pacientes que habían logrado una respuesta completa puede ser efectiva (50). La radioterapia también puede ser considerada como opción de tratamiento, sobre todo en el grupo de pacientes que no han sido expuestos, con lo que se ha logrado una tasa de respuesta en el 74% al 79% de los pacientes y la supervivencia global estimada ha sido de 10.9 a 16 meses, cuando su indicación es salvamento. (51). La quimioterapia a dosis seguido de rescate con células progenitoras hematopoyéticas también posee actividad en este grupo de pacientes. Soussain y colaboradores (52), realizaron un estudio en 43 pacientes con PCNSL recurrente o refractario, a los cuales indujeron con ara-C y Etopósido seguido de tiotepa, busulfan, ciclofosfamida y rescate con células progenitoras hematopoyéticas. Con lo que se obtuvo una supervivencia global media de 18 meses y 58.6 meses en los que se realizo ASCT. Cinco pacientes experimentaron neurotoxicidad moderada a grave, uno de ellos

complico con el fallecimiento. Con lo que se ha concluido que la terapia de salvamento deberá ser administrada una vez valorado el estado funcional de los pacientes, sus comorbilidades y estado neurológico además del conocimiento sobre el uso de regímenes previos, ello con la finalidad de mejorar la respuesta al tratamiento.

**Justificación:**

El identificar factores relacionados con la presentación de PCNSL ha permitido establecer nuevas modalidades de tratamiento, desafortunadamente debido a la baja incidencia de esta neoplasia muchos de estos factores no se encuentran del todo determinados. En nuestro instituto no existe una base analítica que permita conocer la incidencia, histología, edad, sexo, modalidad de tratamiento y respuesta obtenida en pacientes con PCNSL; ello justifica la búsqueda de estos factores como fundamento de este proyecto.

**Planteamiento del problema:**

¿Cuáles son las características clinicopatológicas, abordaje diagnóstico y modalidad de tratamiento del linfoma PCNSL en el Instituto Nacional de Cancerología, México?

**Objetivo General:**

Describir las características clinicopatológicas y modalidad de tratamiento de pacientes con PCNSL valorados en el Instituto Nacional de Cancerología, México

**Objetivos Secundarios:**

Describir la histología y subtipo molecular del PCNSL

Describir las características bioquímicas determinadas al diagnóstico de la enfermedad

Describir el tipo de lesión, extensión y la existencia de enfermedad voluminosa

Describir los factores pronósticos y su distribución

### **Material y métodos:**

Se realiza un estudio descriptivo de los pacientes con diagnóstico de PCNSL valorados en el Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo Enero 2006-Mayo 2013.

#### **Procedimiento:**

Se revisó la base de datos del sistema Operativo INCANET de pacientes ingresados al servicio de Hematología en el periodo de Enero 2006 a Mayo del 2013. Se revisaron las biopsias en todos los casos por un hematopatólogo y posteriormente se incluyeron en la revisión todos aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión.

#### **Criterios de Inclusión:**

Diagnóstico histopatológico de linfoma primario del sistema nervioso central

Estudios de extensión que demuestren actividad confinada al sistema nervioso central

#### **Criterios de exclusión:**

Pacientes portadores de virus de inmunodeficiencia humana.

### **Definición de Variables:**

**Sexo:** Masculino/femenino

**Edad:** En años

**Estado Funcional:** Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0: Paciente asintomático, capaz de realizar todas sus actividades, 1: Síntomas de la enfermedad que le impide realizar trabajos arduos, sin limitaciones para las actividades de la vida cotidiana, 2: No es capaz de realizar ningún trabajo/tiempo en cama menor del 50%, 3: Encamado durante más del 50% al día, 4: Encamado el 100%, asistencia en todas sus actividades, 5: Paciente fallecido.

**Histología:** WHO

**Subtipo Molecular:** Patrón de Inmunohistoquímica, algoritmo modificado de Choi/Centrogerminal (CD10, BCL6), ABC (MUM1, BCL2)



**Síntomas B:** Fiebre, sudoraciones nocturnas, pérdida peso (>10% en 6 meses o menos)

**Síntomas:** Presencia a ausencia de alteraciones del estado de alerta (Tiempo, espacio y persona), memoria a corto o largo plazo, alteraciones del lenguaje (Disartria, dislalia), cefalea, alteraciones de la visión (Visión borrosa, disminución de la agudeza visual, ceguera), alteraciones de la marcha, disestesias (Híper o hipo algesia), plejia (Hemiplejia, paraplejia, monoplejía).

**Deshidrogenasa láctica:** Cifra sérica de DHL al diagnóstico expresada en UI/L.

**Citoquímico de LCR:** Se determino la cantidad de proteínas en LCR expresada en mg/dL; se reporto como aumentado ó normal en base al rango establecido por nuestro laboratorio (15-45mg/dL)

**Citología de LCR:** Se analizo por nuestro grupo de citopatólogos, con reporte de infiltrado (Presencia de blastos en LCR + atipia celular), pleocitosis (aumento en la celularidad), normal.

**Imagen:** Tomografía, Resonancia magnética con contraste de gadolinio, PET CT.

**Número de lesiones:** Una, dos o tres lesiones en diferentes localizaciones dentro del sistema nervioso central (Se incluye región intraocular)

**Sitio:** Región parietal, frontal, temporal, Occipital, intraocular, talamica

**Voluminosa:** Medida en centímetros, tomando el diámetro mayor del tumor 5-10 cm, y >10 cm.

**Extensión:** Afección por contigüidad de una lesión con localización en sistema nervioso central

**Profundidad:** Afección de áreas profundas en el sistema nervioso central (Ganglios basales, regiones periventriculares, cerebelo y mesencéfalo)

**Tratamiento:** Esteroide a dosis altas, metotrexate a dosis altas, poliquimioterapia, radioterapia, terapia combinada (radioterapia + quimioterapia a dosis altas)

**Dosis:** Esteroide mg, Metotrexate mg/m<sup>2</sup>, Radioterapia Gy

**Ciclos:** Número de ciclos administrados (1 a 6)

**Intervalo:** Valoración intermedia al número total de ciclos

Estudio de Imagen: Imagen establecida para la valoración de intervalo (Tomografía, MRI, PET CT)

**Respuesta al intervalo:** Se utilizaron los criterios establecidos por el grupo colaborativo internacional para el tratamiento del PCNSL (IPCG), Respuesta completa sin evidencia radiológica y clínica de actividad tumoral, Respuesta parcial disminución en el 50% del realce por imagen, progresión incremento en el 25% del realce por MRI, cualquier nuevo sitio de enfermedad, Estable cualquier escenario clínico no correspondiente a los anteriores.

**Respuesta final:** Respuesta al final del tratamiento; criterios establecidos por el grupo colaborativo internacional para el tratamiento del PCNSL (IPCG), Respuesta completa sin evidencia radiológica y clínica de actividad tumoral, Respuesta parcial disminución en el 50% del realce por imagen, progresión incremento en el 25% del realce por MRI, cualquier nuevo sitio de enfermedad, Estable cualquier escenario clínico no correspondiente a los anteriores.

**Recaída:** Cualquier nuevo sitio de enfermedad ó incremento en el 25% del realce por MRI posterior a RC, RP ó enfermedad estable

**Sitio:** Sistema nervioso central, Sistémica

**Tratamiento (Reinducción):** Segunda línea de tratamiento

**Resultado:** RC, RP, Enfermedad estable, Progresión.

**Estado actual:** Vivo sin actividad tumoral, Vivo con actividad tumoral, Muerto sin actividad tumoral, Muerto con actividad tumoral.

**Fecha de última consulta:** Fecha de última valoración médica

**Motivo:** Vigilancia, tratamiento, alta por máximo beneficio, alta voluntaria

## Resultados Generales:

### Características de la población:

Se encontraron 25 casos con linfoma en el sistema nervioso central, 15 de ellos excluidos por ser portadores de HIV, quedando únicamente con 10 casos primarios del sistema nervioso central para la siguiente descripción (Tabla 1)

De acuerdo al año de diagnóstico se observó una mayor cantidad de casos durante el 2009, cero casos diagnosticados durante 2010 y 2011 (Fig. 1)

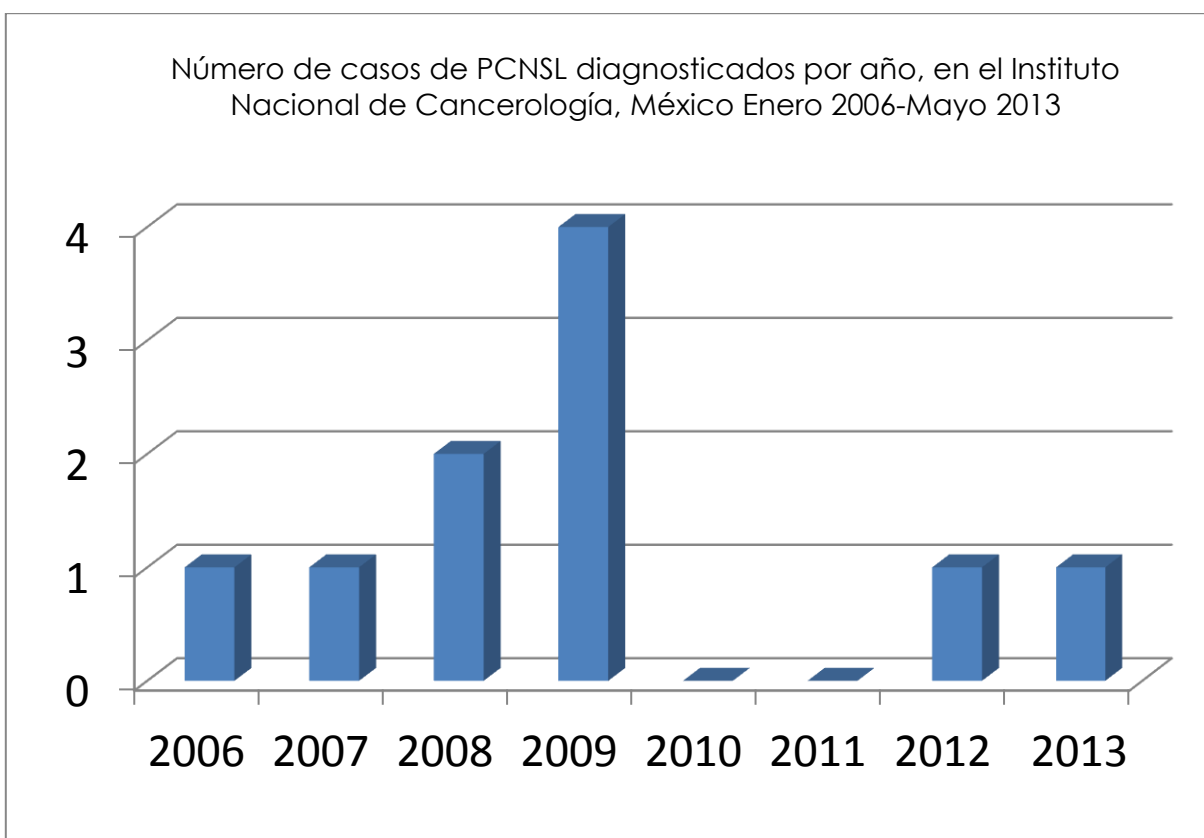


Tabla 1: Número de casos por año

Tabla 1: Características generales de la población

Parámetro	Porcentaje
Edad en años	
- Menores de 50 años	50%
- Mayores de 50 años	50%
Sexo:	
- Hombres	60%
- Mujeres	40%
ECOG	
- Menor ó Igual a 1	70%
- Mayor ó igual a 2	30%
Histología	
- Difuso de célula grandes B	100%
- Otros	0%
Subtipo molecular	
- Centrogerminal	30%
- Células B activadas	30%
- No especificado	40%
Síntomas B	
- Presentes	40%
- Ausentes	60%
Concentración de proteínas en LCR	
- Mayor a 45mg/dL	50%
- Entre 15-45 mg/dL	50%
LDH sérica	
- Mayor a 213 UI/L	50%
- Entre 119-213 UI/L	50%
Citología de CSF	
- Infiltrada	30%
- Pleocitosis	20%
- Normal	50%
Estudio de Imagen	
- Tomografía	20%
- MRI	70%
- PET CT	10%
Dosis de Radioterapia	
- 30 Gy	25%
- 32 Gy	25%
- 36 Gy	50%
Dosis altas de metotrexate	
- 6 g/m <sup>2</sup>	66.6%
- 3 g/m <sup>2</sup>	33.3%

En estos 10 casos se observó un discreto predominio en el sexo masculino (60%), con una proporción 1.2:1 (Fig. 2)

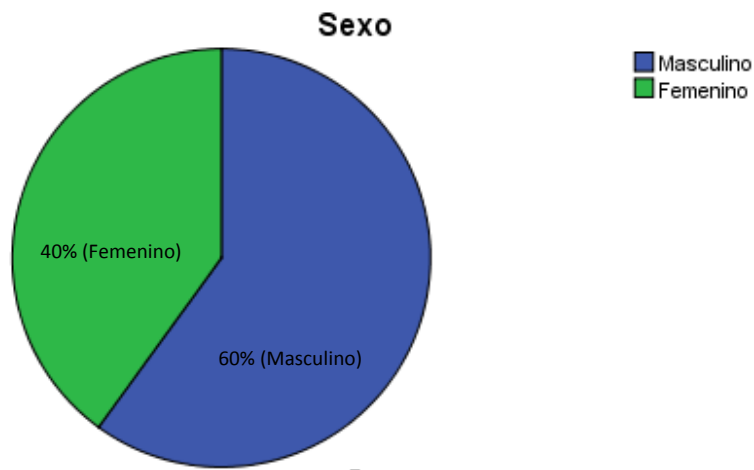


Figura 2: Distribución porcentual de casos de PCNSL según el sexo (n=10).

La media de edad al diagnóstico fue de 53.8 años (25-90 años), el estado funcional medido por escala ECOG menor a 1 se presentó en el 70%, y superior en el 30% (10% clase 3 y 20% clase 4).

#### **Variables dependientes del tumor:**

La histología en el 100% de los casos fue difusa de células grandes tipo B, la variante molecular del tipo no especificada fue la más frecuente (40%), en el 30% fue centrogeminal al igual que de células B activadas.

Tomando en cuenta el número de lesiones, encontramos que en el 70% de las situaciones se observó lesión única, una de estas fue voluminosa (única), lesiones dobles se observaron en dos pacientes (20%) e incluyeron a una lesión en región frontal izquierda más lesión intraocular ipsilateral y el segundo caso se presentó con lesión a nivel frontal izquierdo más temporal derecho, en cuanto a la presencia de lesiones profundas dentro del CNS, solo encontramos a un paciente que debutó con lesión talámica, ningún paciente presentó lesiones por extensión.

## **Variables dependientes del paciente:**

### **Síntomas:**

Los síntomas más observados en estos pacientes fueron secundarios a la afección del aparato ocular (60%) e incluyeron, ceguera en el 60% y visión borrosa 40%, de la misma forma encontramos defectos en la memoria a corto plazo (50%), cefalea (40%), parestesias (50%), hemiplejía contralateral (40%), irritabilidad (30%) y alteraciones de la marcha en un 30% (Lateralización e incapacidad para su realización).

### **Perfil bioquímico:**

En base a los factores de riesgo propuestos por el grupo internacional para el estudio del linfoma extranodal, se realizó una búsqueda intencionada en nuestra población y encontramos que la DHL en la mitad de las situaciones se reportó aumentada (Rango 119-213 UI/L), la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo se determinó incrementada en el 40%; mediante el análisis citológico del líquido cefalorraquídeo encontramos que el 30% de los pacientes debutó con infiltración meníngea, 20% con pleocitosis, y el restante se reportó como normal.

### **Tratamiento:**

Se administró dosis altas con dexametasona ( $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ ) en el 30%; a cada paciente se le administró un total de 4 dosis, la indicación fue con finalidad citorreductiva, en las tres ocasiones no se observó mejoría que incluso llevó al egreso domiciliario por máximo beneficio solicitado por familiares; un paciente con HD de esteroide recibió un ciclo de HD MTX, el 60% recibió metotrexato a dosis altas (66%  $3\text{g}/\text{m}^2$  y 33%  $6\text{g}/\text{m}^2$ ). Se administraron de 1 a 6 ciclos (50% un ciclo, 20% 4 ciclos, 20% seis). La radioterapia se utilizó en 4 pacientes (50% como monoterapia), en dosis de 30Gy (20%), 32Gy (20%), 36 Gy (60%), un paciente recibió poliquimioterapia con esquema CHOP (Tabla 3).

No. Px	DA de esteroide	Mtx: 3g/m2	Mtx : 6g/m2	RT 30 Gy	RT 32 Gy	RT 36 Gy	CHOP	Intervalo	Final
1		4 ciclos						NV	NV
2			6 ciclos			x		NV	RC
3	40mg/m2/día x 4							NV	NV
4		1 ciclo						NV	NV
5				x				NV	RC
6						x	4 ciclos	Estable	Estable
7			6 ciclos					RC	RC
8	40mg/m2/día x 4	1 ciclo						NV	NV
9					x			NV	NV
10	40mg/m2/día x 4	1 ciclo						NV	NV

Tabla 3: Características del tratamiento y respuesta obtenida  
 NV: No valorable, RC Respuesta completa, MTX: Metotrexate, DA : Dosis altas, RT: Radioterapia, CHOP: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, prednisona

**Valoración de Intervalo:** Solo en dos ocasiones se realizó valoración de intervalo en ambas situaciones a 4 ciclos de tratamiento, uno de los pacientes con afección talámica recibió HD MTX (6g/m2) y el otro (afección intraocular) poliquimioterapia (CHOP) + RT 36 Gy; ambas situaciones valoradas por MRI , el paciente sometido a HD MTX obtuvo respuesta completa, mientras que el paciente con terapia combinada obtuvo una enfermedad estable al momento de su valoración; al final del tratamiento la respuesta obtenida al intervalo no fue modificada.

#### **Respuesta al final del tratamiento:**

Solo cuatro pacientes fueron valorados al final del tratamiento, de los cuales 3 lograron respuesta completa y uno enfermedad estable. Lo seis pacientes que no finalizaron tratamiento, uno continua bajo tratamiento, actualmente con respuesta completa no confirmada y los cinco restantes abandonaron tratamiento (egreso voluntario).

#### **Recaída:**

Dos pacientes presentaron recaída, ambos en CNS, uno de ellos con lesión inicial a nivel frontal izquierda más intraocular ipsilateral, tratado con HD MTX y radioterapia a 36 Gy presentó recaída a nivel leptomeníngeo y recibió segunda línea a base de HD MTX finado por sepsis en el paciente neutropénico febril (durante 5to ciclo). En el segundo caso ; paciente con lesión frontal izquierda tratado con RT 30 Gy, presento recaída a nivel frontal y temporal izquierdo; con herniación secundaria y fallecimiento inmediato.

## **Discusión:**

De las neoplasias linfoproliferativas (Linfoma de Hodgkin y No Hodgkin) se encontró que la prevalencia de afección al sistema nervioso central en forma aislada represento el 2.4%; sin embargo, el 0.9% se catalogaron como primarias del sistema nervioso central (VIH negativos), prevalencia similar a la reportada en la bibliografía documentada.

La mediana de edad para esta población se estimo en 58.3 años (25-90 años), edad que ha sido documentada en la gran mayoría de estudios clínicos realizados a nivel mundial, se encontró un discreto predominio en el sexo masculino (60%), aunque esta variable no ha mostrado correlación en los diferentes grupos de trabajo para el PSNCL.

Todos los pacientes aquí documentados presentaron una histología del tipo difusa de células grandes tipo B la cual representa el 95-97% de la histología descrita en otras publicaciones, en nuestra población se observo un incremento en la variante molecular no especificada, cabe destacar que nuestros algoritmos inmunohistoquimicos fueron homogenizados posterior al 2009 debido a la revisión realizada por la organización mundial de salud (OMS), sobre el catalogo de la neoplasias hematoológicas emitida en el 2008 . Ferrar y col. Reportaron que la incidencia del PCNSL ha incrementado a partir del año 2009 a consecuencia de la estandarización diagnostica surgida posterior al 2008; lo cual también se encontró en este estudio (40% de casos en este año). Debido al pequeño número de pacientes no es posible correlacionar si los subtipos moleculares representan diferencia en la respuesta al tratamiento, lo cual si ha sido documentada por otros grupos de estudio.

Tomando en cuenta el número de lesiones, encontramos que en el 70% de las situaciones se observo lesión única, una de estas fue voluminosa (única) , lesiones dobles se observaron en dos pacientes (20%) e incluyeron a una lesión en región frontal izquierda más lesión intraocular ipsilateral y el segundo caso se presento con lesión a nivel frontal izquierdo más temporal derecho, en cuanto a la presencia de lesiones profundas dentro del CNS , solo encontramos a paciente que debutó con lesión talámica , ningún paciente presento lesiones por extensión. Ferreri y colaboradores han publicado estudios basados en los hallazgos clinicopatológicos y han relacionado al PCNSL con tumoraciones que debutan en forma aislada con lesiones al CNSL, al igual que nuestra población.

Acorde a la presentación clínica; en nuestra población la presencia de síntomas B se determino en el 40% de los pacientes; no distante a otros estudios.

El síntoma más frecuente fue la alteración en el campo visual (60%); de estos la ceguera y la visión borrosa fueron los más frecuentes, Abeley y colaboradores han



fundamentado que la pérdida súbita en la visión debe ser seguida de un algoritmo diagnóstico con la finalidad de descartar organicidad, también se documentaron signos inespecíficos como cefalea, alteraciones en el estado de alerta, memoria a corto plazo y parestesias; dentro los signos y síntomas sugerentes de daño orgánico al sistema nervioso central, encontramos a la alteración de la marcha y la hemiplejía contralateral. Todos estos hallazgos reportados en la gran mayoría de estudios reportados hasta este momento.

El estado funcional de nuestros pacientes medido por medio de la escala ECOG fue inferior o igual a 1 en el 70%, lo cual permitió administrar tratamiento sin contraindicación debida a esta variable.

En base a los factores de riesgo propuestos por el grupo internacional para el estudio del linfoma extranodal, se realizó una búsqueda intencionada en nuestra población y encontramos que la DHL en la mitad de las situaciones se reporto aumentada (Rango 119-213 UI/L), la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo se determino incrementada en el 40%; mediante el análisis citológico del líquido cefalorraquídeo encontramos que el 30% de los pacientes debuto con infiltración meníngea, 20% con pleocitosis, y el restante se reporto como normal, lo cual correlaciona con lo universalmente publicado.

Se administro dosis altas con dexametasona ( $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ ) en el 30% esto con la finalidad de realizar citorreducción inmediata debido a la herniación inminente derivado de la tumoración, en estos pacientes no fue posible valorar la efectividad de esta intervención debido a que en todos ellos el deterioro de su estado general llevo al paciente a su egreso domiciliario por un máximo beneficio a solicitud de sus familiares. El 60% recibió metotrexate a dosis altas (66%  $3\text{gm}/\text{m}^2$  y 33%  $6\text{g}/\text{m}^2$ ). Se administraron de 1 a 6 ciclos (50% un ciclo, 20% 4 ciclos, 20% seis). Los pacientes manejados con HD MTX presentaron una mejor respuesta al tratamiento y en tres ocasiones lograron respuesta completa al final del tratamiento.

La radioterapia se utilizo en 4 pacientes (50% como monoterapia), en dosis de 30Gy (20%), 32Gy (20%), 36 Gy (60%), un paciente recibió poliquimioterapia con esquema CHOP

Solo cuatro pacientes fueron valorados al final del tratamiento, de los cuales 3 lograron respuesta completa y uno enfermedad estable. Lo seis pacientes que no finalizaron tratamiento, uno continua bajo tratamiento, actualmente con respuesta completa no confirmada y los cinco restantes abandonaron tratamiento (egreso voluntario). Dos pacientes presentaron recaída, ambos en CNS, uno de ellos con lesión inicial a nivel frontal izquierda más intraocular ipsilateral, tratado con HD MTX y radioterapia a 36 Gy presentó recaída a nivel

leptomeningeo y recibió segunda línea a base de HD MTX finado por sepsis en el paciente neutropénico febril (durante 5to ciclo). En el segundo caso; paciente con lesión frontal izquierda tratado con RT 30 Gy, presento recaída a nivel frontal y temporal izquierdo; con herniación secundaria y fallecimiento inmediato.

A pesar de la pequeña muestra reportada en este estudio, la correlación clinicopatológico se determino similar a la literatura internacional. La respuesta al tratamiento posiblemente es peor que en otros grupos, debido a la falta de estandarización en el abordaje diagnóstico y terapéutico así como la valoración de intervalo la cual ha sido sustentada como una medida capaz de generar mejores intervenciones para el resto del tratamiento, lo que sugiere una necesidad en crear guías clínicas con la finalidad de estandarizar estos métodos que a pesar de existir abundante información en este rubro está aún no es suficiente como para emitir recomendaciones clínicas con un grado fuerte de evidencia, en donde la intervención médica mejore la historia natural de la enfermedad; hasta el momento el diagnóstico de PCNSL es de un NHL con un pronóstico mucho peor el DLBCL sistémico.

**Conclusiones:**

El conocimiento fisiopatológico sobre el PCNSL permitirá nuevos blancos terapéuticos.

Hasta el momento se sabe que esta neoplasia en su gran mayoría es de origen con un patrón histológico del tipo difuso de células grandes tipo B, patrón molecular centrogerminal

El metotrexate a dosis altas es la piedra angular en su tratamiento

Actualmente se sugieren combinaciones en dosis altas de metotrexate con citarabina como una primera línea de tratamiento

La radioterapia actualmente se podría considerar indicada para los pacientes en quienes el tratamiento con quimioterapia logro una respuesta parcial (inducción)

El tratamiento con terapia intratecal se muestra controversial debido al gran número de complicaciones derivadas de su administración con miras hacia su desaparición.

## **Bibliografía:**

- 1.- Manuel Montesinos-Rogen, et al. Primary lymphoma of the central nervous system. *Blood*, 2009; Vol 113 No. 1
2. - Steven H. Swerdlow, Elias campo, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> edition, Lyon France 2008.
3. - Primary brain and central nervous system tumours diagnosed in the United States in 2004-2007. Hinsdale (IL): CBTRUS; 2011
- 4.- Priscilla K. Brastianos, MD, Tracy T. Batchelor, et al. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 26 (2012) 897-916.
- 5.- Bergner N, Monsef I, et al. Role of chemotherapy additional to high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma, *Cochrane Database of systematic reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD009355.
- 6.- Ferreri AJ, Reni M, et al. A multicentric study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002; 58(10): 1513-20.
7. - Batchelor TT, et al. Primary CNS lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(8): 1281-8.
8. - Rubenstein JL, Fridlyand J, et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood* 2006; 107(9):3716-23
9. - Bataille B, Delwail, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000; 92(2):261-6.
- 10.- Flanagan EP, O'Neill BP, et al. Primary intramedullary spinal cord lymphoma. *Neurology* 2011; 77(8): 784-91
- 11.- Abrey LE, Ben-Porat L, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006; 24(36):5711-5
- 12.- Lauren E. Abrey, et al. Report of an International Workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *Journal of a clinical Oncology*. 2005; 23 (2): 5034-5043.
13. - Berry MP, Simpson WJ. Radiation therapy in the management of primary malignant lymphoma of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7(1):55-9.

14. - DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, et al. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1992; 10 (4):635-43.
- 15.- O'Brien P, Roos D, Pratt G, et al. Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):519-26.
- 16.- Bellinzonna M. Roser F, Ostertag H, et al. Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (1): 100-5.
17. - Mathew BS, Carson KA, Grossman SA. Initial response to glucocorticoids. *Cancer* 2006; 106(2):383-7.
18. - Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation therapy oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(1):9-17.
19. - Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(3):859-63.
- 20.- Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, et al. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(3):809-13.
- 21.- Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1):a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(11):1036-47.
22. - Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, et al. A Medical Research Council randomized trial in patients with primary cerebral non- Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristina, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000; 89(6):1359-70.
- 23.- Glass J, Shustik C, Hochberg FH, et al. Therapy of primary central nervous system lymphoma with pre-irradiation methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristina, and dexamethasone (MCHOD). *J Neurooncol* 1996; 30(3):257-65.
- 24.- Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, et al. German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2002; 51(2):247-52.

25. - Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1044-9.
26. - Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate : distribution in cerebrospinal fluid after intravenous , ventricular and lumbar injections. *N Eng J Med* 1975; 293(4):161-6.
- 27.- Guha- Thakurta N, Damek D, Pollack C, et al. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol* 1999; 43(3):259-68.
- 28.- Ferreri AJ, Reni M, Foppoli, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374(9700):1512-20.
29. - Rubenstein J, Johnson J, Jung S, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy, without brain irradiation, in newly diagnosed patients with primary CNS lymphoma: results of CALGB 50202. *Blood* 2010; 116(abstract: 763).
- 30.- Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D, et al. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(9):3000-6.
- 31.- Schlegel U, Pels H, Glasmacher A, et al. Combined systemic and intraventricular chemotherapy in primary CNS lymphoma; a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(1):118-22
32. - Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4489-95
33. - Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58(10):1513-20.
34. - Khan RB, Shi W, Thaler HT, et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002; 58(2):175-8.
- 35.- Ostermann K, Pels H, Kowoll A, et al. Neurologic complications after intrathecal liposomal cytarabine in combination with systemic polychemotherapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 2011; 103(3):635-40.
36. - Lilyana Angelov, Nancy D. Doolittle, Dale F, Kraemer, et al. Blood- Brain Barrier Disruption and Intra-Arterial Methotrexate- Based Therapy for newly diagnosed primary CNS Lymphoma: A Multi-Institutional Experience. *J Clin Oncol*; 27(21):3503-09.

- 37.- Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(24):3865-70.
- 38.- Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008; 93(1):147-8.
39. - Panageas KS, Elkin EB, Ben- Porat L, et al. Patterns of treatment in older adults with primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2007; 110(6):1338-44.}
- 40.- Freilich RJ, Delattre JY, Monjour A, et al. Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients. *Neurology* 1996; 46(2):435-9.
41. - Ney DE, Reiner AS, Panageas KS, et al. Characteristics and outcomes of elderly patients with primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 2010; 116 (19):4605-12.
- 42.- Fritsch K, Kasenda B, Hader C, et al. Immunochemotherapy with Rituximab , methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. *Ann Oncol* 2011; 22 (9):2080-5.
- 43.- Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, et al, Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2011; 76(10):929-30
- 44.- Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, et al, Phase I study of intraventricular administration of Rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(11):1350-6.
- 45.- Fischer L, Thiel E, Klasen HA, et al. Prospective trial on topotecan salvage Therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol* 2006; 17(7):1141-5.
- 46.- Reni M, Zaja F, Mason W, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer* 2007; 96(6):864-7
- 47.- Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, et al. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with combination of rituximab and temozolomide. *Neurology* 2004; 62(5):901-3
48. - Herrlinger U, Brugger W, Bamberg M, et al. PCV salvage chemotherapy for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2000; 54(8):1707-8.

50. - Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004; 10(17):5643-6.
51. - Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, et al. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 2007; 69(11):1178-82.
- 52.- Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26(15):2512-8.



