

ORIGINAL

Linfomas primarios del sistema nervioso central

M. Gelabert-González*, D. Castro Bouzas, R. Serramito-García,
C. Friero Dantas y E. Aran Echabe

Servicio de Neurocirugía, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Departamento de Cirugía, Universidad de Santiago de Compostela, España

Recibido el 5 de enero de 2012; aceptado el 1 de abril de 2012

Accesible en línea el 14 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Biopsia estereotáctica;
Linfoma no hodgkiniano;
Linfoma primario del sistema nervioso central;
Metotrexate;
Tumor cerebral

Resumen

Introducción: Los linfomas primarios del sistema nervioso central son una variedad poco frecuente de linfomas no hodgkinianos que constituyen alrededor del 4% de los tumores del sistema nervioso central.

Pacientes y métodos: realizamos una revisión retrospectiva de 24 pacientes diagnosticados de linfoma primario del sistema nervioso central entre enero de 1990 y diciembre de 2010. Todos los pacientes fueron diagnosticados con resonancia magnética y confirmados quirúrgicamente.

Resultados: De los 24 pacientes analizados, 4 presentaban inmunodeficiencia. La media de edad era de 59,3 años (intervalo 13-79) y la relación entre varones y mujeres de 1 a 1,1. El deterioro cognitivo (33,4% de los pacientes) y la cefalea (22,5%) fueron los signos de presentación más frecuentes. El diagnóstico se realizó en 13 casos (54%) tras llevar a cabo una craneotomía y en los otros 11 (46%) mediante biopsia estereotáctica. La distribución histológica mostró que 22 casos (91,6%) eran linfomas tipo B, un caso un linfoma anaplásico de células gigantes y el otro correspondió a un linfoma de células T. La supervivencia media fue de 12,8 meses y a un año del 37,5%.

Conclusiones: Los linfomas cerebrales primarios se presentan alrededor de la sexta década de la vida y clínicamente se manifiestan con deterioro cognitivo, cefalea y déficits neurológicos focales. El 75% de los pacientes (18 casos) presentaban únicamente una lesión intracraneal y el restante 25% (6 pacientes) entre 2 y 4 lesiones. El estado clínico preoperatorio constituye el factor pronóstico más importante.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Stereotactic biopsy;
Non-Hodgkin lymphoma;

Primary central nervous system lymphoma

Abstract

Introduction: Primary central nervous system lymphoma is a rare subtype of extranodal non-Hodgkin lymphoma that accounts for 4% of central nervous system tumours.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguel.gelabert@usc.es (M. Gelabert-González).

Primary central nervous system lymphoma;
Methotrexate;
Brain tumour

Patients and methods: Retrospective review of 24 patients diagnosed with primary central nervous system lymphoma between 1990 and 2010. All patients were diagnosed using magnetic resonance imaging and the diagnosis was confirmed surgically.

Results: Of the 24 patients analysed, all except 4 were immunocompetent. Median age at diagnosis was 59.3 years (range 13-79) and the sex ratio (male to female) was 1:1.1. Cognitive decline (in 33.4%) and headache (in 25%) were the most common complaints. Diagnosis was performed in 13 cases (54%) following craniotomy and in the other 11 cases (46%) after stereotactic biopsy. Breakdown by pathology was as follows: 22 cases of B-cell lymphoma (91.6%), 1 case of anaplastic large-cell lymphoma, and 1 case of T-cell lymphoma. Mean survival time was 12.8 months with an overall 1-year survival rate of 37.5%.

Conclusions: Primary central nervous system lymphoma often presents in the sixth decade with cognitive decline, headache, and focal neurological deficits. A single intracranial lesion was present in 75% of the patients (18 cases), and the remaining 25% (6 cases) had between 2 and 4 lesions. Preoperative clinical status was the most important factor determining prognosis. © 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC), es un linfoma no-hodgkiniano que se origina en el cerebro, ojos, leptomeninges o médula espinal sin evidencia de linfoma sistémico en el momento del diagnóstico. Se trata habitualmente de tumores originados en células de tipo B y que resultan difícilmente diferenciados microscópicamente e inmunohistoquímicamente de los linfomas sistémicos no hodgkinianos. En contraposición, los linfomas cerebrales secundarios se producen por una extensión o diseminación en el sistema nervioso central (SNC) de un linfoma sistémico¹.

Los LPSNC constituyen alrededor del 4% de todos los tumores cerebrales primarios y entre el 1-2% de todos los linfomas. Su incidencia ha crecido lentamente en las últimas décadas debido a una mayor esperanza de vida de la población general y a la existencia cada vez mayor de pacientes inmunodeprimidos².

La primera descripción fue realizada por Bailey³ en 1929, denominándolos «sarcomas perivasculares» debido a que las células tumorales tienden a rodear los vasos sanguíneos. En 1938, Yuile⁴ los denominó «sarcomas de células reticulares», y en 1948, Russell y Rubinstein⁵ introducen el término «microgliomas». La denominación actual se debe a Henry et al.⁶, quienes en 1974 los diferencian de los linfomas sistémicos y los denominan linfomas primarios del SNC. Posteriormente Rappaport⁷, en su clasificación de los linfomas, los incluye dentro del grupo de los linfomas no hodgkinianos.

Presentamos una revisión de 24 pacientes diagnosticados de LPSNC tratados en los últimos 21 años, y con un seguimiento mínimo de 12 meses, analizando sus características clínicas, neurorradiológicas, los aspectos relacionados con el tratamiento y su evolución.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo descriptivo sobre los pacientes diagnosticados en nuestro servicio de neurocirugía, de linfoma primario cerebral entre los años 1990 y 2010.

Analizamos las características demográficas y clínicas, las técnicas de diagnóstico neurorradiológico empleadas, el tratamiento quirúrgico y oncológico practicado, así como su evolución. Para la valoración clínica de los pacientes se empleó la escala de Karnofsky (KPS). Además, en todos los pacientes, se realizó un estudio sistémico mediante análisis de médula ósea, ecografía abdominal y tomografía computarizada (TC) toracoabdominal como parte del estadio del tumor.

La confirmación del tumor se llevó a cabo en todos los casos mediante biopsia estereotáctica o por craneotomía. Se pudo realizar el seguimiento de todos los pacientes al menos durante 12 meses.

Resultados

La serie consta de 24 pacientes (13 varones y 11 mujeres) con una media de edad de 54,7 años (intervalo 13-79). En los pacientes con sida, la edad media fue de 37,7 años, ascendiendo a 60 años en el resto de los pacientes (tabla 1).

Clínica

La forma más frecuente de presentación fue el deterioro cognitivo en 8 pacientes (33,4%), seguida de la cefalea con 6 casos (25%), el déficit motor en 5 (20,8%), y las crisis comiciales en los restantes 5 pacientes (20,8%). Cuatro pacientes sufrían sida.

De acuerdo con la KPS, 14 pacientes se encontraban entre 90-100 en el momento del diagnóstico, 6 tenían entre 80-70, y 4 pacientes se encontraban entre 60-50.

Técnicas de diagnóstico

En todos los casos se realizó TC como técnica de diagnóstico inicial y resonancia magnética (RM) como método complementario. En la TC, 12 casos (50%) tenían características de hipodensidad, 8 (33,3%) eran hiperdensos y 4 (16,7%) isodensos. En 16 casos la captación de contraste era intensa,

Tabla 1 Características histológicas, tratamientos recibidos y supervivencia de los pacientes con LPSNC

Caso	Edad-sexo	Histología	Cirugía	QTP	RTP	Supervivencia (meses)
1	62/V	Células B	STX	CHOP	No	9
2	66/V	Células B	Craneotomía	CHOP	No	10
3	66/V	Células B	Craneotomía	CHOP	Sí	16
4	35/V	Células B	STX	CHOP	No	3
5	69/M	Células B	Craneotomía	CHOP	No	9
6	66/V	Células B	Craneotomía	CHOP	Sí	11
7	62/M	Células B	Craneotomía	CHOP	Sí	28
8	34/V	Células B	STX	CHOP	Sí-No termina	2
9	55/M	Células B	Craneotomía	CHOP	Sí	4
10	13/V	Anaplásico de células grandes	Craneotomía	VIN, ETP, CYT, CFF, MTX	No	1.5
11	75/V	Células B	Craneotomía	CHOP	Sí	16
12	76/M	Células B	STX	MOPP	No	26
13	67/M	Células T	Craneotomía	CHOP	No	2
14	39/V	Células B	Craneotomía	MTX	Sí	44
15	67/M	Células B	STX	MTX	Sí	53
16	68/M	Células B	STX	BCNU, MTX, CYT	No	17
17	79/V	Células B	STX	No	No	4
18	43/V	Células B	Craneotomía	No	No	0.5
19	61/V	Células B	Craneotomía	BCNU, MTX, CYT	Sí	4
20	49/M	Células B	STX	MTX	Sí	49
21	73/M	Células B	STX	No	No	1.5
22	73/V	Células B	STX	BCNU, MTX, ARA	No	2.5
23	65/V	Células B	STX	BCNU, MTX, CYT	No	15
24	61/M	Células B	Craneotomía	BCNU, MTX, CYT	Sí	7

ARA: arabinosido; BCNU: carmustina; CFF: ciclofosfamida; CHOP: ciclofosfamida + doxorubicina + procarbina + prednisona; CYT: citarabina; ETP: etoposido; LPSNC: linfoma primario del sistema nervioso central; MOPP: clormetina + vincristina + procarbina + prednisona; MTX: metotrexate; QTP: quimioterapia; RTP: radioterapia; STX: biopsia estereotáctica; VIN: vincristina.

de ellos 3 de modo periférico (captación en anillo), y en 8 casos la captación era moderada.

En RM, en secuencias T1, 13 casos (54%) se mostraban como hipointensidad, 8 (33,3%) como isointensidad y 3 (12,7%) hiperintensidad moderada en relación con la sustancia gris; en secuencias T2, 21 casos (87,5%) se presentaban como hiperintensidad y en los 3 restantes (12,5%) la señal era heterogénea. En todos los casos la captación de gadolinio era entre moderada e intensa (fig. 1).

Localización

En total hemos identificado 33 lesiones intracraneales; 18 pacientes (75%) presentaban lesión única y 6 (25%) entre 2-4 lesiones (tabla 2). El hemisferio más afectado fue el derecho, donde se localizaban 16 tumores (48,6%), en el izquierdo se identificaron 12 (36,3%) y las 5 restantes (15,1%) estaban ubicadas en: cuerpo calloso (3 casos), hemisferio cerebeloso (un caso) y ventrículos laterales (una lesión) (fig. 2). Los 4 pacientes con sida presentaban lesión única (2 lobares, una hemisferio cerebelosa y una en ganglios basales).

Citología del líquido cefalorraquídeo

Tras el diagnóstico histológico, en 18 pacientes se realizó punción lumbar para analítica bioquímica y citológica del líquido cefalorraquídeo (LCR) (los restantes 6 pacientes

Tabla 2 Localización de las lesiones en el estudio de resonancia magnética

Localización	Monofocales	Multifocales	Total
Frontal	5	2	7
Ganglios basales	4	3	7
Parietal	3	2	5
Cuerpo calloso	3	2	5
Temporal	1		1
Occipital	1	3	4
Cerebelo	1		1
Ventrículos	0	3	3

fueron tratados oncológicamente en otros hospitales). En 5 casos se encontraron alteraciones en la proteinorraquia con cifras que oscilaron entre 0,6-1,45 g/l, en 3 de estos casos existía celularidad aumentada (12-44 células). En 5 de 19 casos (26%) se demostró la presencia de células malignas.

Tratamiento

En 13 pacientes (54%) se realizó una craneotomía con exéresis amplia de la lesión (total en 12 casos) y en los otros 11 casos (46%) el diagnóstico definitivo se obtuvo mediante una biopsia estereotáctica (fig. 3).

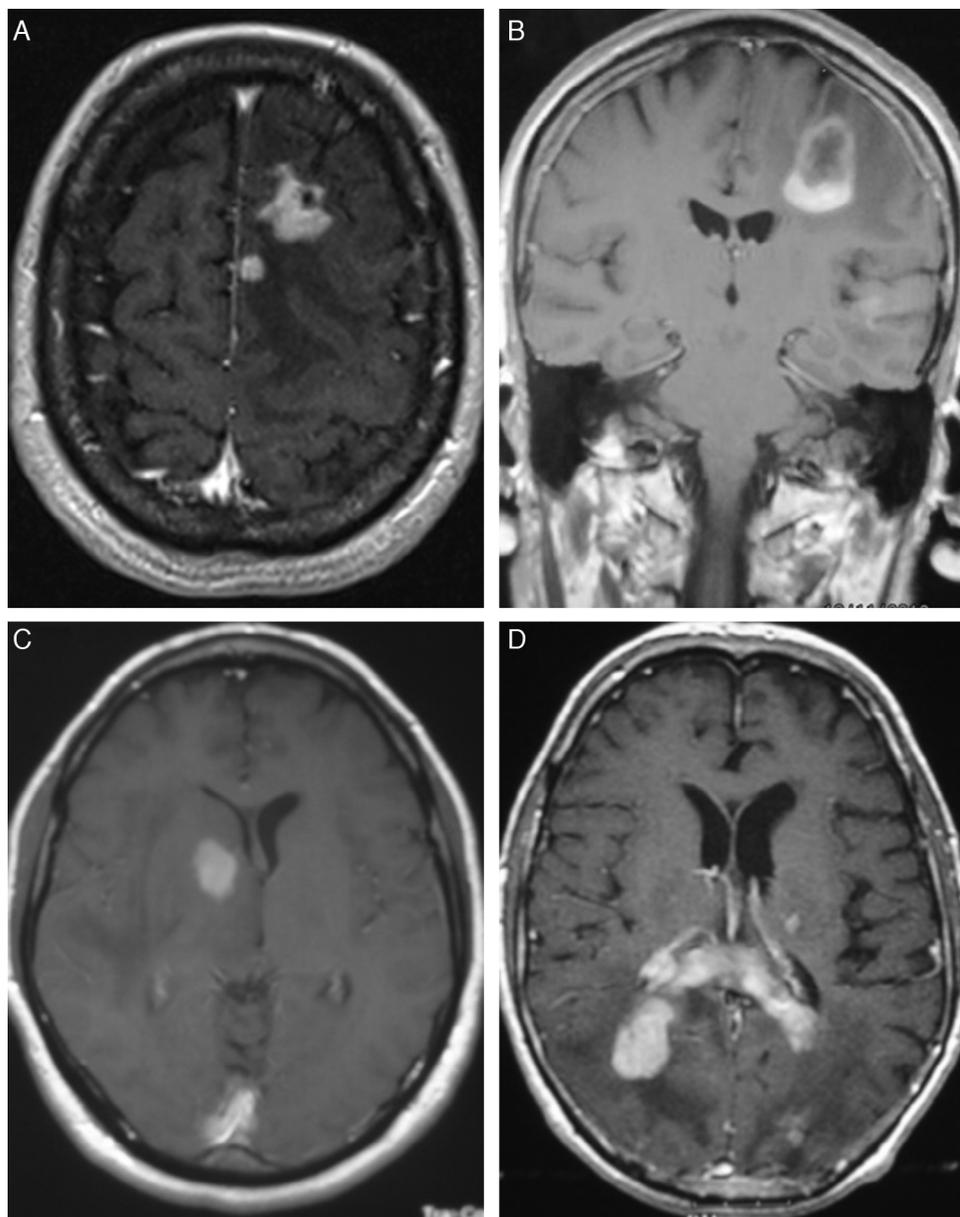


Figura 1 Diferentes patrones de captación de gadolinio en resonancia magnética, secuencias T1 con gadolinio. A. lesiones adyacentes a planos piales, B. lesión solitaria, C. tumor en núcleo basal (caudado), D. infiltración del cuerpo calloso.

Histología

El estudio anatomopatológico evidenció que 22 linfomas eran subtipo B, uno de células T y uno correspondió a linfoma anaplásico de células grandes (tabla 1).

Tratamiento oncológico

Se realizó algún tratamiento oncológico en 21 pacientes (3 pacientes rechazaron cualquier tipo de tratamiento complementario). El tratamiento recibido fue muy variado (los pacientes fueron tratados en diferentes servicios de hematología u oncología de la comunidad autónoma) y se ha modificado a lo largo de los años. En los pacientes más antiguos de la serie se administró el protocolo terapéutico consistente en CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina,

vincristina y prednisona) (11 casos) o MOPP (clormetina, vincristina, procarbina y prednisona) (un caso); en los restantes 9 pacientes se emplearon diferentes pautas de quimioterapia que aparecen recogidas en la tabla 1 y en todas ellas estaba incluido el metotrexate (MTX).

Se aplicó radioterapia en 14 pacientes; en 5 casos no se propuso debido a la mala situación clínica y la poca expectativa de supervivencia (casos 4, 10, 13, 18 y 21) y los restantes 5 casos no aceptaron esta terapia. La dosis empleada osciló entre 42-50,5 Gy y en todos los casos se realizó exclusivamente a nivel craneal.

Evolución

En el momento de la revisión de las historias clínicas (noviembre de 2011) habían fallecido 23 pacientes, y

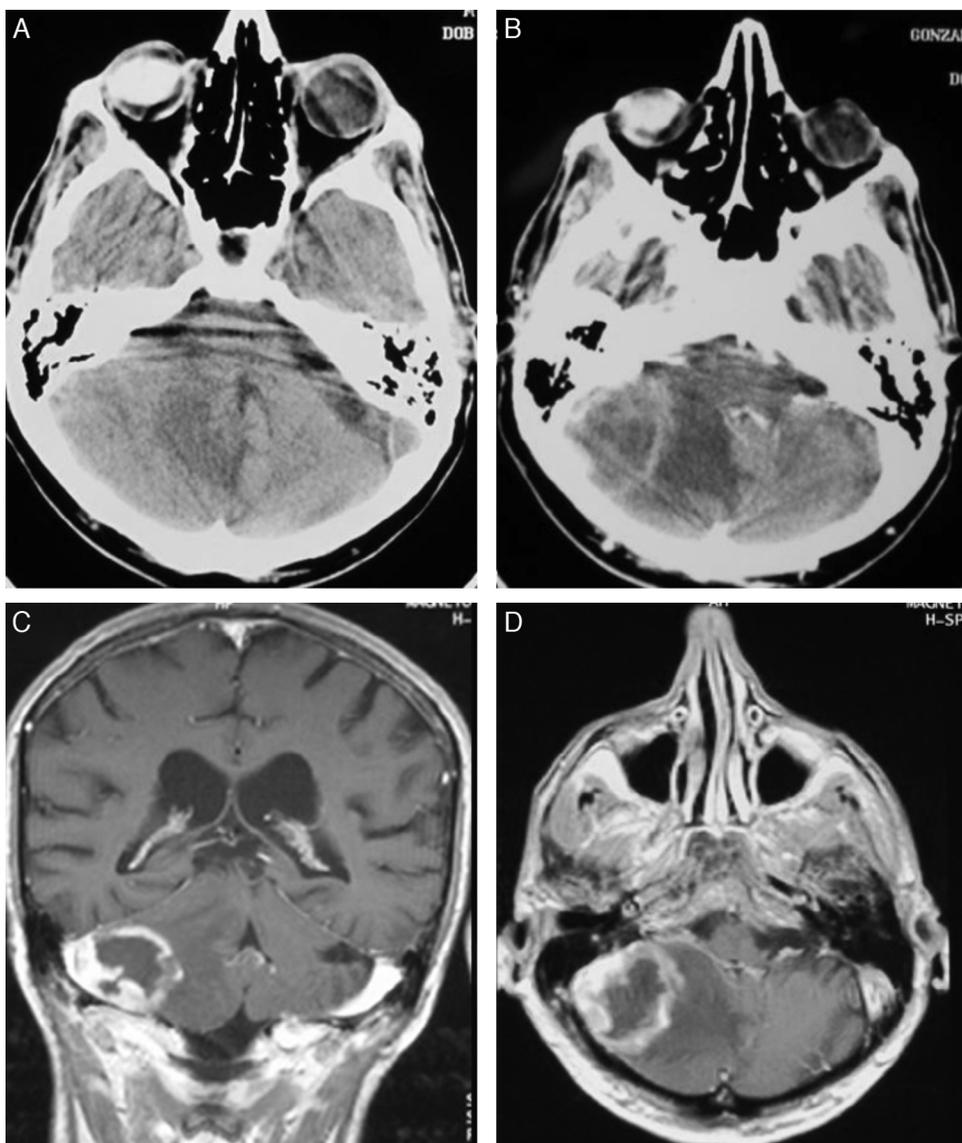


Figura 2 A-B: TC sin y con contraste mostrando una lesión en hemisferio cerebeloso derecho. C-D: RM con contraste correspondientes al mismo paciente (paciente N° 18).

únicamente una paciente de 49 años seguía viva con un seguimiento de 49 meses. La supervivencia media fue de 12,8 meses (intervalo 0,5-53). En los 4 pacientes con sida, la supervivencia osciló entre 2 y 44 meses (media 12,2), siendo en el resto de los pacientes de 15,5 meses (intervalo 0,3-64). Al año de seguimiento seguían vivos 9 pacientes (37,5%).

En los pacientes menores de 55 años la supervivencia media fue de 16,6 meses, siendo en los mayores de 55 años de 13. Con relación al estado clínico, en los pacientes con un Karfnosky ≥ 80 la supervivencia media fue de 21,2 meses, reduciéndose a 7,1 en el resto.

Discusión

Los LPSNC representan alrededor del 4% de todos los tumores cerebrales primarios y el 1-2% de los linfomas malignos no hodgkinianos, sin embargo, hasta un 10% de los casos

de linfoma de cualquier localización puede cursar con algún tipo de afectación neurológica⁸. En las últimas décadas se ha producido un crecimiento lentamente progresivo en su incidencia, llegando a 30 casos/10⁶ habitantes/año¹, y se han convertido en el segundo tumor cerebral maligno más frecuentes en EE. UU. solamente por detrás de los gliomas⁹. Este incremento se debe, por un lado, al creciente número de pacientes inmunodeprimidos entre los que se incluyen enfermos trasplantados, oncológicos, o aquellos con sida; el otro gran motivo que contribuye a su incremento es la prolongación de la expectativa de vida, ya que el LPSNC se ha triplicado entre los individuos sanos mayores de 60 años sin conocerse claramente el motivo^{1,9,10}. Entre los pacientes con sida, se calcula que el riesgo de padecer un LPSNC a lo largo del curso de la enfermedad es del 2-6%; entre los pacientes que reciben inmunosupresión farmacológica tras ser sometidos a un trasplante alogénico de órgano; este riesgo es del 1-5%, mientras que los que sufren algún tipo

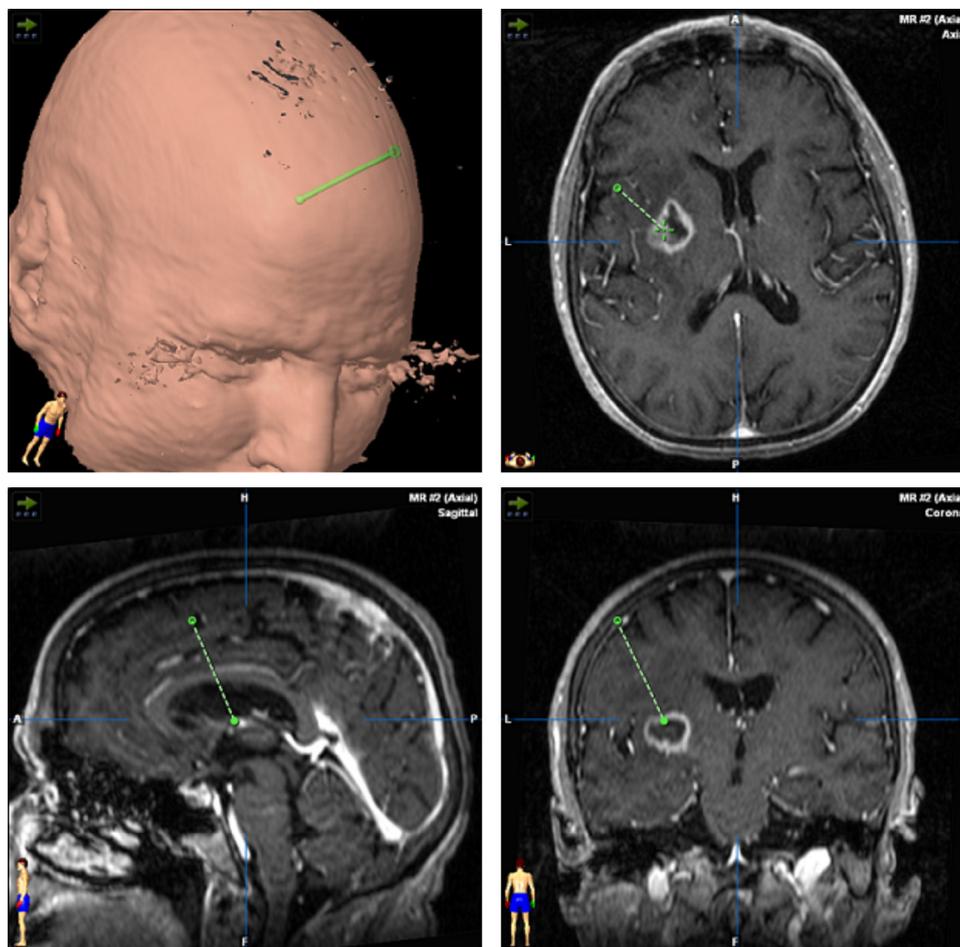


Figura 3 Planificación para biopsia estereotáctica (paciente N° 20).

de inmunodeficiencia congénita, tienen un riesgo del 4%¹¹. En nuestra serie sorprendentemente no hemos tenido ningún caso de paciente inmunodeprimido farmacológicamente, sin que sepamos a ciencia cierta cuál puede ser la explicación, aunque podría tratarse de pacientes con mala expectativa de supervivencia y se excluyera la indicación de biopsia cerebral.

No se encuentran diferencias significativas en la incidencia por sexos, si bien en la mayoría de las series, como en la nuestra, existe un ligero predominio de varones, debido posiblemente a una mayor incidencia de sida en estos. El pico de incidencia se sitúa en la sexta década de la vida, existiendo otro pico en la tercera-cuarta, correspondiendo a pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia¹.

La forma de presentación no se diferencia de otros procesos expansivos intracraneales, aunque en los linfomas son más frecuentes la presencia de deterioro cognitivo y cefalea, aunque pueden presentar otros síntomas como déficits neurológicos o crisis. Hasta un 10-15% de pacientes pueden presentarse con afectación ocular (uveítis o linfoma de vítreo), y en nuestra serie únicamente una paciente joven presentó a los 18 meses de evolución de la enfermedad un cuadro de infiltración vítrea.

En la TC, los LPSNC se muestran como tumoraciones únicas o múltiples, redondeadas u ovaladas, bien delimitadas y habitualmente de carácter hiperdenso¹². Se encuentran

rodeadas de una hipodensidad, correspondiente a edema¹³. Tras la administración de contraste, se observa de moderado a marcado realce. Los tumores de localización central tienen, con mayor frecuencia, una captación homogénea y los de localización periférica un realce en anillo, siendo esta forma de captación la más frecuente en los tumores de localización infratentorial¹⁴. Aunque en nuestros 4 casos con sida las lesiones eran únicas, los pacientes inmunodeprimidos presentan con mayor frecuencia localizaciones múltiples (hasta el 50% de los casos) y, en estos, las lesiones tienen un mayor carácter infiltrativo¹⁵. En el 75% de los casos se encuentra infiltración meníngea¹⁶ y es importante en estos casos diferenciarlos de los tumores primarios de meninges o de los linfomas de cráneo que posteriormente infiltran las meninges¹⁷.

En la RM se manifiestan como lesiones hipointensas en secuencias T1 e isointensas en T2, respecto a la sustancia gris, aunque no es raro que adopten otros tipos de señal¹⁸. Con la administración de gadolinio se realizan de forma importante, delimitando el contraste los márgenes del tumor, y separa el núcleo sólido del tejido edematoso adyacente que no se realza¹⁵.

En los estudios de difusión de imagen presentan áreas de restricción en el 90% de los casos en los estudios preoperatorios y aunque esta restricción también puede observarse en otros procesos expansivos como gliomas o metástasis,

en los casos de LPSNC es de una manera muy acusada y el coeficiente de difusión aparente es menor¹⁹. En un reciente estudio de Barajas et al.²⁰, se indica que el coeficiente de difusión aparente antes del tratamiento podría tener un valor predictivo en este tipo de linfomas. En la espectroscopia por RM se identifica una disminución de la concentración de N-acetilaspártato y una elevación de los niveles de lípidos, colina y el índice colina/creatinina^{20,21}. Los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) tienen una sensibilidad diagnóstica del 100% independientemente del método empleado²² y el hallazgo característico es la presencia de lesiones hipermetabólicas²⁰. Este hipermetabolismo es importante para hacer el diagnóstico diferencial en pacientes inmunocomprometidos en los que se puede sospechar la existencia de un proceso infeccioso o parasitario, en los cuales se observa un proceso hipometabólico²⁰.

Macroscópicamente son tumores parecidos a los gliomas de alto grado y presentan, como ellos, zonas infiltrativas y áreas de necrosis¹. Pueden asentar tanto en la sustancia gris como en la blanca, y en más del 80% de los casos se sitúan en la región supratentorial, en la sustancia gris profunda y con tendencia a localizarse en las inmediaciones del sistema ventricular. Microscópicamente están formados por masas de células linfoides, con gran densidad celular en las partes centrales del tumor, donde llega a desaparecer la estructura del parénquima cerebral. Las células se disponen alrededor de los vasos, ocupando y ensanchando los espacios de Virchow-Robin, donde separan las fibras de reticulina e inducen la formación de nuevas fibras²³. Aunque se trata de masas bien delimitadas, no es raro encontrar invasión tumoral más allá de los márgenes macroscópicos del tumor. Según Isaacson y Norton²⁴ el 75-90% son linfomas difusos de célula grande B (centroblásticos y, sobre todo, inmunoblásticos) (92% en nuestra serie), un 5% linfomas tipo Burkitt y un 10-25% son linfomas de bajo grado, sobre todo linfomas linfoplasmocitoides y en menor frecuencia linfomas centrofoliulares difusos.

Patogénicamente, se describen 4 patrones:

- I. Nódulos solitarios (56%) o múltiples de localización intracranial (26%), que es la forma más frecuente^{6,15,25}.
- II. Afectación meníngea difusa o lesiones periventriculares con infiltración del espacio subaracnoideo en el 20-50% de los casos²⁶ o ependimaria²⁷.
- III. Depósitos vítreos o uveales (15%)^{28,29}.
- IV. Masas espinales de localización intradural³⁰⁻³². Se trata de una forma extremadamente rara y representa menos del 1% de todos los LPSNC.

Desde el punto de vista inmunofenotípico, la mayoría expresan antígenos pan B (CD20 y CD79a), con expresión monoclonal de inmunoglobulina de superficie, sobre todo IgMk. Los LPSNC asociados a inmunosupresión suelen expresar proteínas de latencia de membrana o antígenos nucleares del virus de Epstein-Barr, a diferencia de lo que ocurre en pacientes no inmunodeprimidos. En los linfomas de células T encontramos positividad para CD45RO, y CD3⁸. En algunos estudios la sobreexpresión Bcl-6 es variable y tiende a asociarse con mejor pronóstico. Por su parte, la expresión P57 y C-myc comporta peor pronóstico³³.

En los estudios de genética molecular los linfomas expresan reagrupamientos clonales del gen de las

inmunoglobulinas (en el caso de los linfomas B) o del gen del receptor T (en los casos de fenotipo T). Se han descrito pérdidas de material genético que se localizan sobre todo en el cromosoma 6 y se han relacionado con un peor pronóstico y las ganancias más habituales son a nivel 12q. La metilación del promotor del gen del transportador del folato reducido se ha relacionado con resistencia al MTX³⁴.

Debido a que en el sistema nervioso no existe tejido linfóide, la patogenia de estos linfomas es objeto de controversia continuada. Hay diversas hipótesis, todas ellas especulativas, ya que existen pocos estudios con hipótesis sólidas³⁵. Las células linfomatosas se originarían en cualquier punto del organismo (fuera del SNC), pero se desarrollarían en el cerebro tras haber recibido receptores «homing» específicos para los endotelios cerebrales, y una vez situados a este nivel, no podrían ser destruidos por el sistema inmunológico. Existe otra teoría según la cual existiría una lesión inflamatoria previa que condicionaría una reacción policlonal de células linfoides en el seno de la cual podría surgir un clon neoplásico, tal y como se supone ocurre en otros linfomas¹¹. Un tercer mecanismo apuntado incide en que las células linfomatosas generadas fuera del SNC se erradican sistemáticamente con un sistema inmunitario competente, pero proliferan en el cerebro¹⁵.

El tratamiento se inicia después del procedimiento quirúrgico que lleva al diagnóstico. En nuestra experiencia se realizó craneotomía en 13 casos (54.1%) y biopsia estereotáctica en 11, sin embargo en la mayoría de las series el diagnóstico suele realizarse mediante biopsia debido a que muchos de ellos tienen una localización profunda o multicéntrica; además no se ha podido demostrar que una resección amplia tenga mejor pronóstico que la realización de una biopsia. Es importante considerar que esta técnica es menos invasiva, tiene un rendimiento diagnóstico superior al 95% y el índice de complicaciones es menor que el de una craneotomía^{36,37}. La resección por craneotomía puede ocasionar déficits neurológicos, retrasa el inicio del tratamiento oncológico y no mejora la supervivencia^{38,39}, y únicamente estaría indicada en caso de lesiones únicas, fácilmente accesibles, con la seguridad de no aumentar la morbilidad. Cuando se realiza una biopsia estereotáctica es importante reducir la terapia esteroidea, ya que, debido a su efecto citolítico, puede producir una reducción en el tamaño del tumor llegando en ocasiones a desaparecer por completo (tumor fantasma)⁴⁰. Aunque algunos autores indican que se puede hacer un buen diagnóstico sin suprimir los esteroides⁴¹, existe un consenso generalizado en que estos se deben interrumpir entre 5 y 10 días antes de realizar la biopsia. En nuestra experiencia siempre realizamos la toma de muestra después de al menos 10 días sin esteroides, lo que permitió tener un diagnóstico definitivo en la primera biopsia en todos los casos.

Tras el diagnóstico del tumor es imprescindible la realización del estudio de extensión; la afectación de diferentes áreas del SNC como ojos, meninges o nervios craneales no implica un estadio más avanzado ni un peor pronóstico³⁸. Se calcula que entre el 4-12% de los linfomas considerados inicialmente primarios del SNC van a tener afectación sistémica⁴². La citología del LCR aparece como prueba de extensión en todos los protocolos, sin embargo en nuestra serie solo fue positiva en el 27,7% de los pacientes; la afectación meníngea incrementa los índices de positividad en

los resultados⁴³. La analítica del LCR es importante no solo para orientar el diagnóstico sino también porque tiene connotaciones terapéuticas. La presencia intratecal de células tumorales justifica el empleo de terapia intratecal⁸. Si no se ha realizado previamente, es fundamental la RM de todo el neuroeje. El rastreo con PET podría sustituir a la práctica del TC torácica y abdominal y la biopsia de medula ósea, al demostrarse más sensible para detectar pequeños focos de linfoma sistémico^{22,44}. Aunque se han descrito algunos casos de remisión espontánea de un LPSNC sin terapia esteroidea previa⁴⁵, se trata de una situación excepcional que, en nuestra opinión, no debe retrasar el inicio de la terapéutica. El tratamiento oncológico se basa en la corticoterapia, quimioterapia y radioterapia, ya que muestran una especial sensibilidad a estas terapias¹.

Los corticoides son citolíticos para el LPSNC y pueden causar una respuesta parcial o total en el 40% de los pacientes no inmunodeprimidos; sin embargo esta, es de poca duración y no tiene efecto curativo ni predice una mejor evolución. La combinación de quimioterapia y radioterapia se considera actualmente el mejor sistema de tratamiento. Los esquemas tradicionales de linfoma sistémico (CHOP) no son efectivos al no pasar la barrera hematoencefálica (BHE)³⁸. Aunque el tratamiento con CHOP produce una buena respuesta inicial al estar la mayoría del tumor no protegido por la BHE, los siguientes ciclos de CHOP no consiguen erradicar los restos del linfoma, debido probablemente a que con las primeras dosis se normaliza la BHE³⁸. En nuestra experiencia, se han empleado muy diversas pautas de tratamiento motivado, en primer lugar, por el amplio período de tiempo analizado y, en segundo lugar, porque 6 de los pacientes provenían de otros hospitales de la Comunidad y solo acudieron a nuestro servicio para la realización de la craneotomía o de la biopsia, siguiendo posteriormente el tratamiento en su hospital de procedencia.

En los pacientes no inmunodeprimidos el MTX y la citarabina son los fármacos más activos, y los regímenes de tratamiento que incluyen estos fármacos y radioterapia consiguen una tasa de respuesta cercana al 80% y una supervivencia media de 3 años¹⁴.

Actualmente existen ensayos de tratamiento con temozolamida (TMZ); esta tiene la ventaja de una buena tolerancia y se obtienen índices de remisión completa al año del 31%, en pacientes refractarios a MTX⁴⁶. La combinación de TMZ con MTX a altas dosis está teniendo unos resultados alentadores incluso en pacientes ancianos⁴⁷. La monoterapia con TMZ se asocia con un 47% de remisión completa al año y una supervivencia media de 21 meses en pacientes ancianos⁴⁸.

El rituximab es un fármaco muy utilizado en linfomas periféricos, sin embargo, al tratarse de una macroproteína, no atraviesa bien la BHE. Se han publicado algunos estudios en monoterapia o combinados con MTX⁴⁹. Aunque el nivel de evidencia sobre su empleo en LPSNC es bajo, su uso tiene cierto valor para algunos oncólogos aunque en general se piensa que solo debería emplearse en ensayos prospectivos³⁸.

Algunos autores aconsejan el empleo de quimioterapia intraarterial, precedida del empleo de manitol para provocar una disrupción transitoria de la BHE y así poder aumentar la concentración de fármacos en el SNC⁵⁰.

Aunque no hay estudios comparativos, los análisis retrospectivos de las series que han realizado tratamiento con MTX intratecal no demuestran una mejor supervivencia frente a series que no usaron este tratamiento⁵¹. En un reciente estudio retrospectivo de Sierra et al.⁵², en el que se analizan 69 pacientes con LPSNC en los cuales se empleó MTX intratecal en 39 casos y no se utilizó en los otros 30 pacientes, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos.

La neurotoxicidad es un problema importante en los pacientes que reciben tratamiento combinado con quimio y radioterapia. La mayoría desarrollan un cuadro de inestabilidad, incontinencia de esfínteres y deterioro cognitivo, observándose en la RM datos de afectación difusa de la sustancia blanca y de atrofia cerebral. En pacientes mayores de 60 años el riesgo de neurotoxicidad es prácticamente del 100% y se desaconseja la radioterapia si el LPSNC está en remisión al acabar la quimioterapia. En un reciente estudio Correa et al.⁵³ han observado que el deterioro cognitivo es más acusado en aquellos pacientes supervivientes tratados con radioterapia y MTX a altas dosis que en aquellos tratados únicamente con el MTX a dosis altas. Como alternativa, en un reciente estudio de Alimohamed et al.⁵⁴, tratan 21 pacientes con LPSNC con altas dosis de thiotepa, busulfan, ciclofosfamida y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos sin emplear radioterapia holocraneal. Observaron que ningún paciente desarrolló neurotoxicidad y que el 52% de los pacientes estaban vivos y libres de enfermedad a los 60 meses.

En el LPSNC la radioterapia constituye uno de los pilares del tratamiento. En estos pacientes se incluye la radiación craneal completa, ya que la radiación exclusivamente local se acompaña de mayores índices de recidiva. Aunque exista diseminación por el LCR no se aconseja la radiación espinal, ya que no aporta mayor supervivencia pero sí más morbilidad³⁹ y esta solo estaría indicada en los casos raros de linfoma espinal¹. La radioterapia como tratamiento único es pocas veces curativa, y cuando se ha empleado la supervivencia media osciló entre 10-18 meses⁵⁵. Sin embargo sí puede estar indicada en casos de tratamiento paliativo o en pacientes con pequeños linfomas linfocíticos o linfoblásticos originados en las meninges³⁸. La dosis de radioterapia es variable en diferentes estudios, pero suele oscilar entre 40-50 Gy; el empleo de dosis mayores de 50 Gy con el añadido de una sobreimpresión no ha demostrado una mayor eficacia y sí un incremento de la toxicidad³⁸.

Otro aspecto controvertido es el tratamiento de las recaídas, aunque actualmente no hay una estrategia única, y el tratamiento debe considerarse en función de la edad del paciente, el estado funcional y los tratamientos previos. En paciente jóvenes con buen estado general se puede realizar un tratamiento de rescate que incluya autotrasplante. En un estudio de Soussain et al.⁵⁶ de 43 pacientes con LPSNC recidivado, se trataron con 2 ciclos de citarabina y etopósido seguido de autotrasplante. Observaron que la supervivencia a los 2 años fue del 69% (76% para los que se trasplantaron en remisión completa).

En un reciente estudio multicéntrico de Thiel et al.⁵⁷ en el que analizan a 551 pacientes con LPSNC de pacientes inmunocompetentes, fueron randomizados en 2 grupos, en el primer grupo fueron tratados con altas dosis de MTX

y radioterapia y el otro grupo emplearon únicamente altas dosis de MTX. Observan que los pacientes tratados con radioterapia desarrollarían más toxicidad pero que entre ambos grupos no hay una diferencia significativa en cuanto a intervalo libre de enfermedad ni en la supervivencia.

El pronóstico de los LPNC es mucho peor que el de los linfomas sistémicos⁵⁸. La supervivencia media sin tratamiento es de 2-4 meses tras el diagnóstico⁵⁹. Con radioterapia, la supervivencia es de 10 meses y con la adición de quimioterapia y MTX intratecal se consiguen tasas de respuesta inicial del 85% y las recurrencias suelen aparecer entre los 15 y 45 meses del tratamiento¹. En nuestra serie, los pacientes con sida tienen una supervivencia ligeramente inferior al resto de los pacientes y esta viene motivada en gran parte por el estadio evolutivo de la enfermedad basal¹.

En cuanto al pronóstico, en nuestra experiencia el estado clínico preoperatorio constituye el factor más importante, llegando los pacientes con un Karnofsky ≥ 80 a tener una supervivencia hasta 3 veces superior a aquellos con una puntuación inferior. Aunque en la literatura se indica que los pacientes con sida tienen una peor evolución, en nuestra experiencia la diferencia de supervivencia entre ambos grupos es poco importante (12,2 vs 15,3 meses) pero debe tomarse con cautela, ya que se trata de un grupo muy reducido de pacientes. En la literatura se han identificado 5 factores predictores independientes: edad, KPS, nivel de LDH en suero, proteinorraquia y afectación de estructuras profundas⁶⁰. En función de estos factores, el Grupo de Estudio del Linfoma Extranodal distingue 3 grupos de riesgo basados en la presencia de 0-1, 2-3 o 4-5 de los factores⁶¹. Aunque no existe unanimidad entre los autores, también se consideran factores de buen pronóstico: la lesión intracraneal única, ausencia de tumor meníngeo o periventricular, ausencia de inmunodeficiencia, emplear tratamiento con quimio y radioterapia^{62,63}.

Los LPSNC tienen 2 picos de incidencia alrededor de la cuarta y sexta décadas de la vida, correspondiendo los pacientes más jóvenes a aquellos con sida. La forma de presentación clínica más frecuente es el deterioro cognitivo, seguido de cefalea y déficits neurológicos focales. En nuestra experiencia el 75% de los pacientes presentaban una única lesión intracraneal. La mayoría de los LPSNC son histológicamente de células grandes tipo B y el estado clínico preoperatorio constituye el factor pronóstico más importante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zazpe I, de Llano P, Gorosquieta A, Cabada T, Tuñón T, Vázquez A, et al. Linfoma cerebral primario: revisión bibliográfica y experiencia en el Hospital de Navarra en los últimos 5 años (2000–2004). *An Sist Sanit Navar*. 2005;28:367–77.
- García-Pravos A, Gelabert-González M, García-Allut A. Linfomas primarios del sistema nervioso central. Revisión de la casuística. *Rev Neurol*. 1988;27:577–81.
- Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg*. 1929;18:1359–402.
- Yuile CL. Case of primary reticulum cell sarcoma of the brain. Relationship of microglia cells to histiocytes. *Arch Pathol*. 1938;26:1037–44.
- Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumors of the nervous system. 2nd ed. London: Edward Arnold; 1963.
- Henry JM, Heffner RR, Dillar SH, Earle KM, Davis RL. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer*. 1974;34:1293–302.
- Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology. Series 2, Section 3, fascicle 8. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 3er. Berlin: Springer Verlag; 1986.
- Loiseau H, Cuny E, Vital A, Cohandon F. Central nervous system lymphomas. En: Cohadon F, Dolenc VV, Lobo Antunes J, Pickard JD, Reulen HJ, Sindou M, et al., editores. *Advances and technical standars in neurosurgery*. Viena: Springer-Verlag; 2000. p. 80–124.
- Batara JF, Grossman SA. Primary central nervous system lymphomas. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:671–5.
- Hao D, DiFrancesco LM, Brasher PM, de Metz C, Fulton DS, DeAngelis LM, et al. Is primary CNS lymphoma really becoming more common? A population-based study of incidence, clinicopathological features and outcomes in Alberta from 1975 to 1996. *Ann Oncol*. 1999;10:65–70.
- Gómez J. Linfomas primarios del sistema nervioso central. En: Arraez MA, Herruzo I, Acha T, Benavides M, editores. *Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Enfoque multidisciplinario neuro-oncológico*. Madrid: Nova Sidonia; 2003. p. 391–402.
- Lee YY, Brunner JM, Tassel PV, Libshitz HI. Primary central nervous system lymphoma: CT and pathological correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;7:599–604.
- Cellerier P, Chiaras J, Gray F, Metzger J, Bories J. Computed tomography in primary lymphoma of the brain. *Neuroradiology*. 1984;26:485–92.
- DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold C, Fisher B, Schultz CJ, Radiation Therapy Oncology Group Study. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation therapy oncology group study 93–10. *J Clin Oncol*. 2002;20:4643–8.
- Barrena-Caballo MR, Blanch-Labrador MA, Giménez-Mas JA, Alberdi-Viñas J, Pascual-Piazuelo C, Zubiri-Ara L. Linfoma primario tipo T del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes. *Rev Neurol*. 2003;36:125–30.
- Jack CR, O'Neil BP, Banks PM, Reese DF. Central nervous system lymphoma: histologic types and CT appearance. *Radiology*. 1988;167:211–5.
- Castro-Bouzas D, Prieto-González A, Serramito-García R, Santin-Amo JM, Reyes-Santías RM, Allut AG, et al. Linfoma primario de la calota craneal. *Rev Neurol*. 2011;53:735–8.
- Zhang D, Hu LB, Henning TD, Ravarani EM, Zou LG, Feng XY, et al. MRI findings of primary CNS lymphoma in 26 immunocompetent patients. *Korean J Radiol*. 2010;11:269–77.
- Haldorsen IS, Espelan A, Larsson EM. Central nervous system lymphoma. Characteristics findings on traditional and advanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:984–92.
- Barajas RF, Rubenstein JL, Chang JS, Hwang J, Cha S. Diffusion-weighted MR imaging derived apparent diffusion coefficient is predictive of clinical outcome in primary central nervous system lymphoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:60–6.
- Zacharia TT, Law M, Naidich TP, Leeds NE. Central nervous system lymphoma characterization by diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *J Neuroimaging*. 2008;18:411–7.

22. Kawase Y, Yamamoto Y, Kameyama R, Kawai N, Kudomi N, Nishiyama Y. Comparison of (11)C-methionine PET and (18)F-FDG PET in patients with primary central nervous system lymphoma. *Mol Imaging Biol.* 2011;13:1284–9.
23. Vaquero J, Coca S. *Patología tumoral del sistema nervioso.* Madrid: Edimsa; 2004. p. 141–147.
24. Isaacson PG, Norton AW. Lymphoma of the nervous system. En: Isaacson PG, Norton AW, editores. *Extranodal lymphomas.* Edimburgo: Churchill-Livingstone; 1994. p. 217–27.
25. Chaverri D, Steegman JL, Baleriola A, Gobernado J, Fernández de Molina A, Sánchez-Godoy P. Linfoma primitivo del cerebelo. *Med Clin (Barc).* 1983;81:29–32.
26. Díez J, Callau MP. Linfoma primario del sistema nervioso central. *Rev Clin Esp.* 1991;188:41–3.
27. Watanabe M, Tanaka R, Takeda N, Wakabayashi K, Takahashi H. Correlation of computed tomography with the histopathology of primary malignant lymphoma of the brain. *Neuroradiology.* 1992;34:36–42.
28. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: A report from an international primary central nervous system-lymphoma collaborative group Symposium. *Oncologist.* 2011;16:1589–99.
29. Castro-Rebollo M, Vleming EN, Drake-Rodríguez P, Benítez-Herreros J, Pérez-Rico C. Diagnóstico de linfoma cerebral primario por el oftalmólogo. *Arch Soc Esp Otolmol.* 2010;85:35–7.
30. Paradas C, Márquez C, López JC. Linfoma de médula espinal. *Neurología.* 1999;14:407.
31. Flanagan EP, O'Neill BP, Porter AN, Lanzino G, Haberman TM, Keegan BM. Primary intramedullary spinal cord lymphoma. *Neurology.* 2011;77:784–91.
32. Gelabert-González M. Tumores medulares primarios. Análisis de una serie de 168 pacientes. *Rev Neurol.* 2007;44:269–74.
33. Ribera JM. Linfomas del sistema nervioso central. En: Balañá C, Roussos I, editores. *Tumores cerebrales. Manual Práctico 2006.* Barcelona: Permanyer; 2006. p. 225–36.
34. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Capello D, Ponzoni M, Iuzzolino P, Rossi 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;126:657–64.
35. Soussain C, Hoang-Xuan K. Primary central nervous system lymphoma: an update. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:550–8.
36. Linhares P, Aran E, Gonçalves JM, Castro L, Vaz R. Biopsias estereotáxicas: Revisión de una serie de 80 casos. ¿está justificada la realización de una tomografía computarizada (TC) en las primeras horas tras el procedimiento? *Neurocirugía.* 2002;13:299–304.
37. Gelabert-González M. Hemorragia intracerebral diferida tras biopsia estereotáctica. *Neurocirugía.* 2007;18:36–9.
38. Ferreri AJM. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood.* 2011;118:510–22.
39. Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol.* 1997;8:227–34.
40. Vaquero J, Martínez R, Rossi E, López R. Primary cerebral lymphoma: the Ghost tumor. *J Neurosurg.* 1984;60:174–6.
41. Porter AB, Giannini C, Kaufmann T, Lucchinetti CF, Wu W, Decker PA, et al. Primary central nervous system lymphoma can be histologically diagnosed after previous corticosteroid use: a pilot study to determine whether corticosteroids prevent the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol.* 2008;63:662–7.
42. Ferreri AJ, Reni M, Zoldan MC, Terreni MR, Villa E. Importance of complete staging in nonhodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer.* 1996;77:827–33.
43. Lachance DH, O'Neill BP, Macdonald DR, Jaekle KA, Witzig TE, Li CY, et al. Primary leptomeningeal lymphoma: report of 9 cases, diagnosis with immunocytochemical analysis, and review of the literature. *Neurology.* 1991;41:95–100.
44. Mohile NA, DeAngelis LM, Abey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro-Oncology.* 2008;10:223–8.
45. Hernández L, Giner JC, Pérez A, Toro P. Linfoma cerebral primario con remisión espontánea. *Neurología.* 2012; en prensa.
46. Reni M, Zaja F, Mason W, Perry J, Mazza E, Spina M, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer.* 2007;96:864–7.
47. Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, Carnin C, Barrie M, Hoang-Xuan K. Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol.* 2007;85:207–11.
48. Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Birkmann J, Jahnke K, Martus P, et al. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2006;17:1141–5.
49. Batchelor TT, Lesser GJ, Grossman SA. Rituximab monotherapy for relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma. *Neurology.* 2011;76:929–30.
50. Angelov L, Doolittle ND, Kraemer DF, Siegal T, Barnett GH, Peerboom DM, 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.* 2009;27:3503–9.
51. Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol.* 2002;58:175–8.
52. Sierra del Río M, Ricard D, Houillier C, Navarro S, González-Aguilar A, Idbaih A, et al. Prophylactic intrathecal chemotherapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol.* 2012;106:143–6.
53. Correa DD, Shi W, Abrey LE, DeAngelis LM, Omuro AM. Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol.* 2012;14:101–8.
54. Alimohamed N, Daly A, Owen C, Duggan P, Stewart DA. Thiotepa, busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for primary CNS lymphoma: a single centre experience. *Leuk Lymphoma.* 2012; 53:862–7.
55. Nelson DF. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol.* 1999;43:241–7.
56. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Française de greffe de moëlle osseuse-thérapie cellulaire. *J Clin Oncol.* 2008;26:2512–8.
57. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG1): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2011;11:1036–47.
58. Kasamon YL, Ambinder RF. AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19:665–87.
59. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, Hochberg FH, Batchelor TT, Loeffler JS. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:1507–13.
60. Ablá O, Weitzman S, Blay JY, O'Neill BP, Abrey LE, Neuwelt E, et al. Primary CNS lymphoma in children and adolescents: a descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group (IPCG). *Clin Cancer Res.* 2011;17:346–52.

61. Ferreri AJM, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas; the International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol.* 2003;21:266–72.
62. Makhdoomi R, Nayil K, Rayees A, Kirmani A, Ramzan A, Khalil MB, et al. Primary CNS lymphoma in immunocompetent: a review of literature and our experience from Kashmir. *Turk Neurosurg.* 2011;21:39–47.
63. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer.* 2011;105:1414–8.