



Artículo Original

Diferencias clínicas y epidemiológicas de los linfomas del sistema nervioso central. 10 años de experiencia en un centro de referencia de México.

Clinical and epidemiological differences of lymphomas of the central nervous system. 10 years of experience in a reference center in Mexico.

Córdoba M.¹, Del Castillo J.¹, Loya I.², Ángeles J.³, Medina O.¹, Ochoa D.¹, Vicuña R.⁴, García U.⁵

RESUMEN

Antecedentes: El linfoma del sistema nervioso central (LSNC) es un linfoma no Hodgkin (LNH) primario o secundario a la infiltración de otros lugares. El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) representa el 2-6% de las neoplasias cerebrales primarias y el 1-2% de LNH. La incidencia del linfoma secundario del sistema nervioso central (LSSNC) varía de 1 a >10%, con una tasa de supervivencia media de 2-10 meses con quimioterapia. Describir las características y diferencias demográficas, generales y de supervivencia en pacientes con LSNC en nuestra población. Se realizó una búsqueda retrospectiva de registros electrónicos de salud de pacientes en nuestra institución entre octubre de 1999 y octubre de 2017 con diagnóstico de LSNC. Se obtuvieron y analizaron los datos demográficos y de supervivencia. Encontramos 23 pacientes con LSNC (56.5%, LPSNC, 43.5%, LSSNC). La edad media de diagnóstico fue 64.38±12.7 años para LPSNC y 52.3±16.2 años para LSSNC. ($p = 0.59$). La duración media desde el primer síntoma hasta el diagnóstico completo fue 2.95±1.71 meses para LPSNC y 0.60±0.70 meses para LSSNC ($p = 0.003$). La supervivencia global (SG) fue de 2.06 ± 0.41 años para LPSNC y 1.13 ± 0.14 años para LSSNC. La supervivencia libre de progresión (SLP) en LPSNC fue 2.02 ± 0.41 años y 1.08 ± 0.20 años en LSSNC. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los síntomas demográficos y clínicos entre ambos subgrupos. Los resultados nos indicaron que hacer una diferenciación entre los dos tipos de linfomas con base a los hallazgos clínicos o demográficos es insuficiente.

Palabras claves: Linfoma, Linfoma Primario Sistema Nervioso Central, Linfoma Secundario Sistema Nervioso Central, Oncología neuroquirúrgica, Epidemiología

1. Residente de Neurocirugía, Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, Ciudad de México, México.
2. Investigador Departamento de Oncología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México, México.
3. Médico Internista, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México.
4. Médico Adscrito servicio de Patología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, Ciudad de México, México.
5. Jefe del Departamento de Neurocirugía, Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, Ciudad de México, México.



ABSTRACT

Background: Central nervous system lymphoma (CNSL) is a non-Hodgkin lymphoma (NHL) that is either primary or secondary due to infiltration from elsewhere. Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a relatively rare disease accounting for 2–6% of all primary brain malignancies and 1–2% of NHL. Meanwhile, the incidence of secondary central nervous system lymphoma (SCNSL) ranges from 1 to >10%, with a median survival rate of 2–10 months with chemotherapy. To describe the epidemiological characteristics and differences in patients with CNSL in our population. A retrospective search of electronic health records of admitted patients at our institution between October 1999 and October 2017 was performed with the diagnosis of CNSL. Demographic and survival data were obtained and analyzed. We found 23 patients with CNSL (56.5%, PCNSL; 43.5%, SCNSL). Diagnostic mean age was 64.38 ± 12.7 years for PCNSL and 52.3 ± 16.2 years for SCNSL patients. ($p = 0.59$). Mean duration from the first symptom to complete diagnosis was 2.95 ± 1.71 months for PCNSL and 0.60 ± 0.70 months for SCNSL ($p = 0.003$). The overall survival (OS) was 2.06 ± 0.41 years for PCNSL and 1.13 ± 0.14 years for SCNSL. Progression-free survival (PFS) in PCNSL was 2.02 ± 0.41 years and 1.08 ± 0.20 years in SCNSL. We found no statistically significant differences in demographic and clinical symptoms between both subgroups. The results indicated to us that making a differentiation between the two types of lymphomas only based on clinical findings or demographics is insufficient.

Key Words: Lymphoma; Primary Central Nervous System Lymphoma; Epidemiology; Secondary Central Nervous System Lymphoma; Neurosurgical Oncology; Epidemiology.



INTRODUCCION

El linfoma del sistema nervioso central (LSNC) es un linfoma no Hodgkin (LNH) que puede ser primario o secundario debido a una infiltración.¹⁻³

Linfoma primario del sistema nervioso central

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una forma de LNH extraganglionar que surge dentro del sistema nervioso central (SNC) en ausencia de diseminación sistémica en el momento del diagnóstico.^{4,5} Esta es una enfermedad relativamente infrecuente que representa el 2-6% de todas las neoplasias cerebrales primarias y el 1-2% de LNH.^{6,7} La mayoría de los casos se diagnostican en pacientes entre 45 y 70 años, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico en la quinta década de la vida.⁸ Los hombres y las mujeres se ven igualmente afectados, con una relación hombre-mujer de 1.2: 1 [8,4].

La mayoría de LPSNC es linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)⁵; sin embargo, otros tipos de linfomas como los linfomas de Burkitt, los linfomas del tejido linfoide asociado a la mucosa, los linfomas foliculares y los linfomas de células T también pueden aparecer intracranialmente.⁷ El LPSNC puede tener un curso rápidamente fatal con una mediana de supervivencia de aproximadamente 1.5 meses sin tratamiento. La mediana de supervivencia después de la radioterapia total del cerebro (RTC) solo oscila entre 10 y 18 meses.⁸

El LPSNC parece ocurrir con mayor frecuencia en individuos inmunodeprimidos, como los pacientes

con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) está asociada con una incidencia estimada de riesgo de 1-3% para LPSNC.^{6,5,9}

Presentación clínica y diagnóstico de LPSNC

La presentación típica de LPSNC implica síntomas focales progresivos asociados con un efecto de masa.⁸ En el informe de Bataille et al., en una serie de 248 pacientes con LPSNC, el 70% presentaba déficit neurológico focal, el 43% con alteración del estado mental, el 33% con signos de aumento de la presión intracraneal, el 14% con convulsiones y el 4% síntomas visuales relacionados con la afectación del vítreo al momento del ingreso hospitalario.^{8,10} El LPSNC se presenta rutinariamente como una lesión cortical infiltrante única o multifocal, con extensión a la sustancia blanca y/o gris.¹¹

La imagen de resonancia magnética craneal (IRM) con contraste es la mejor modalidad de imagen para evaluar a los pacientes con LPSNC.^{12,4} Suelen aparecer como lesiones que realzan homogéneamente con edema circundante.⁶ LPSNC se presenta como una lesión de intracraneal solitaria en 60-70% de los pacientes, y se localizan principalmente en los hemisferios, los ganglios basales, el cuerpo calloso y las regiones periventriculares.¹² Debido a que la aparición de estos tumores en la radiología es notoriamente similar a otras neoplasias cerebrales, generalmente se necesita un diagnóstico patológico [6].



Tratamiento de LPSNC

La quimioterapia juega un papel central en el tratamiento de LPSNC. Los antimetabolitos como el metotrexate (MTX) y la citarabina (ara-C) constituyen los regímenes convencionales [10]. La dosis alta de MTX (HD-MTX) (8 g/m²) de monoquimioterapia resultó en una supervivencia libre de progresión (SLP) de 12.8 meses y una supervivencia global (SG) de 55.4 meses [4,12]; sin embargo, el aclaramiento de creatinina lento se asoció con una toxicidad severa que condujo a la recomendación de administrar 3.5 g/m² de MTX como una infusión de 4-6 h cada 3 a 4 semanas [4].

El Rituximab es una proteína grande que muestra una penetración del SNC deficiente y su capacidad para prevenir la diseminación del LDCBG por el SNC sigue siendo discutible [12]. Aunque el nivel de evidencia que apoya el Rituximab para el tratamiento de LPSNC sigue siendo muy bajo, varios hematólogos recomiendan su uso como fármaco para la fase de tratamiento temprano [5,12].

El LPSNC es un tumor radiosensible, y la radioterapia ha sido el tratamiento estándar durante décadas. Se propuso una dosis de RTC de 35-45 Gy, seguida de un refuerzo de 5-15 Gy, alcanzando una mediana de SG a partir de la afectación del SNC de 44 meses [5,12]. Históricamente, la RTC y los esteroides han sido la base del tratamiento; sin embargo, aunque esto logró buenas tasas de remisión, la tasa de recaída fue muy alta, lo que resultó en una SG a 5 años de <20% [13]. La combinación de quimioterapia con HD-MTX seguida de RTC consolidativa sigue siendo un enfoque de uso común, especialmente

cuando la quimioterapia está contraindicada [13,12].

Linfoma secundario del sistema nervioso central

El linfoma secundario del sistema nervioso central (LSSNC) generalmente se define como la afectación del SNC por células de linfoma que no eran evidentes al inicio del tratamiento del linfoma sistémico fuera del SNC o el linfoma sistémico combinado con afectación del SNC en la presentación [14]. La incidencia de LSSNC varía de 1 a más de 10% [15,2]. La mediana de edad de presentación en otras series fue de 50.8 años [2].

El linfoma de Hodgkin (LH) se desarrolla en LSSNC a una tasa de solo 0.6% [14]. Para el LNH, la incidencia de infiltración del SNC se ha reportado como 1.1-10.4% para LDCBG y 17-47% para linfomas de células Burkitt y T. En la mayoría de los casos, la infiltración del SNC se produjo durante el curso de la quimioterapia o en los primeros 36 meses de seguimiento [2,14].

El sitio más común de LSSNC es la base del cráneo y alrededor de la médula espinal debido a infiltración leptomeníngea, diseminación hematológica, diseminación directa de tumores adyacentes y migración centripeta a través de espacios perivasculares [16].

Presentación clínica y diagnóstico de LSSNC

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de LSSNC incluyen signos y síntomas tales como cambios en el estado mental, cefalea y parálisis de nervios craneales que están relacionados con la infiltración



meníngea o el aumento de la presión intracraneal [17].

El LSSNC se encuentra como lesiones masivas intraparenquimatosas o afectación leptomeníngea, que a veces coexisten. Se recomiendan dos exámenes de diagnóstico; IRM con contraste e identificación de células de linfoma en líquido cefalorraquídeo (LCR), que tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 50% [14,3]. El diagnóstico se establece por biopsia estereotáxica o por escisión [18].

Tratamiento para LSSNC

Tradicionalmente, después de que se ha establecido un diagnóstico de LSSNC, las opciones de tratamientos convencionales incluyen corticosteroides, radioterapia, quimioterapia intratecal, intraventricular o sistémica con MTX y/o ara-C [14]. A pesar del tratamiento, el pronóstico para los pacientes con LSSNC establecido es pobre, con una SG de 2 a 10 meses [14,19].

Nuestro objetivo fue describir las características demográficas, generales y de supervivencia en pacientes con LSNC en nuestra población. También intentamos definir cualquier diferencia clínica o demográfica entre LPSNC y LSSNC.

MATERIALES Y METODOS

Realizamos una búsqueda retrospectiva en el registro electrónico de salud del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX (HCSAE), de octubre de 1999 a octubre de 2017 con el diagnóstico de Linfoma con afectación del SNC, con los

siguientes códigos CIE-10: C85.9; C85.1; C81.9; C83.3; C84.4; C81.1 y C83.

Para el análisis estadístico, se formaron dos grupos: aquellos con LPSNC y LSSNC. Realizamos mediciones de tendencia central, frecuencia y prevalencia de cada valor cuantitativo. Los valores categóricos se analizaron usando la prueba de chi-cuadrado. Se utilizó la prueba t para muestras independientes para comparar los intervalos de tiempo. Las curvas Kaplan-Meier y log rank (Mantel-Cox) se usaron para análisis de SG y supervivencia libre de progresión (SLP). Los valores $p < 0.05$ se consideraron significativos. El análisis se realizó utilizando el software de análisis estadístico IBM SPSS 25.0.

RESULTADOS

Características generales de LSNC

Se encontró un total de 190 con LNH en el HCSAE desde octubre de 1999 a octubre de 2017. Se notificaron 23 pacientes con linfoma con afectación del SNC. La incidencia fue de 3 casos nuevos por cada 100.000 pacientes hospitalizados en 18 años. La edad promedio en la presentación fue de 59 ± 15 años. Los datos demográficos de género mostraron una prevalencia del 0,07% en los hombres y del 0,03% en las mujeres en la población total. El LSNC representó el 12% de los casos de LNH en nuestra Institución.



La **Tabla 1** representa las características demográficas generales de los pacientes con LSNC. La distribución de frecuencia reportada de LSNC fue 13(56.5%) para LPSNC versus 10(43.5%) LSSNC. Los hombres fueron el género predominantemente afectado con el 60.9% de los casos. La SG fue de 2.16 ± 0.33 años, con una SLP media de 2.03 ± 0.36 años.

La prevalencia total de VIH en pacientes con LSNC se confirmó mediante Western Blot con la siguiente distribución de casos: 13% VIH-positivo, 39.1% VIH-negativo, y en 47.8% de los casos el resultado no se informó en los registros electrónicos de PEMEX.

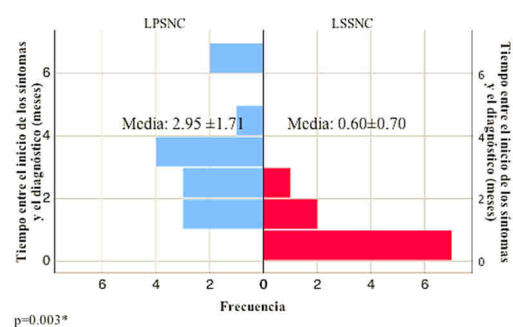
Tabla 1. Descripción demográfica de pacientes con linfoma con involucro del Sistema Nervioso Central (n = 23)

	n	%
Primario	13	56.5
Secundario	10	43.5
Género		
Femenino	9	39.1
Masculino	14	60.9
VIH		
Positivo	3	13.0
Negativo	9	39.1
No reportado	11	47.8
Manifestaciones Clínicas		
Cognitivas	1	4.3
Epilepsia	1	4.3
Cefalea	5	21.7
Sensoriales	4	17.4
Motoras	10	43.5
Otras	2	8.7
Localización		
Tallo cerebral	1	4.3
Cerebelo	2	8.7
Lóbulo Frontal	5	21.7
Lóbulo Parietal	2	8.7
Lóbulo Temporal	2	8.7
Médula Espinal	3	13.0
Ventricular	2	8.7
Tálamo	2	8.7
Leptomeningeal	3	13
Órbita	1	4.3

Las principales manifestaciones clínicas de ambos LSNC fueron: déficit motor (43.48%), cefalea (21.74%), deterioro cognitivo (4.35%), epilepsia (4.35%) y alteraciones sensoriales (17.39%). Las localizaciones más frecuentes de las lesiones fueron en el lóbulo frontal (21.7%). Una prevalencia del 8.7% correspondió a cerebelo, el lóbulo parietal, el lóbulo temporal, los ventrículos y el tálamo, mientras que el 4.3% se encontraba en el tallo cerebral.

Epidemiología y diferencias clínicas entre LPSNC y LSSNC

La distribución etaria se encontró similar en LPSNC y LSSNC, con edad de presentación entre la quinta y la séptima década (LPSNC, 64.38 ± 12.7 años, LSSNC 52.3 ± 16.2 años, $p = 0.59$). El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue significativamente menor para LSSNC (0.60 ± 0.70 meses) que LPSNC (2.95 ± 1.71 meses, $p = 0.003$) (**Figura 1**).



*Resultado estadísticamente significativo

Figura 1. Evolución de los síntomas de LPSNC frente a LSSNC. El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue significativamente menor para LSSNC (0.60 ± 0.70 meses) que LPSNC (2.95 ± 1.71 meses; $p = 0.003$)



La descripción de las características evaluadas en este estudio y las diferencias entre LPSNC y LSSNC se resumen en la **Tabla 2**. El género más afectado fue el sexo masculino con una prevalencia del 53.8% en LPSNC y del 70% en LSSNC ($p = 0.431$).

Tabla 2. Diferencias clínicas Linfoma primario del Sistema Nervioso central y Linfoma Secundario del Sistema Nervioso Central

	Primario Frecuencia	Secundario %	Frecuencia	Valor P
Género				0.431
Femenino	6	46.2	3	30.0
Masculino	7	53.8	7	70.0
VIH				0.929
Positivo	2	15.4	1	10.0
Negativo	5	38.5	4	40.0
No reportado	6	46.2	5	50.0
Localización				0.406
Lóbulo Frontal	2	15.4	3	30.0
Lóbulo Temporal	2	15.4	0	0
Lóbulo Parietal	1	7.7	1	10.0
Tálamo	2	15.4	0	0
Ventricular	2	15.4	0	0
Tallo Cerebral	0	0	1	10.0
Cerebelo	1	7.7	1	10.0
Médula Espinal	2	15.4	1	10.0
Órbita	1	7.7	0	0
Leptomeningea	0	0	3	30.0
Manifestación clínica				0.381
Alteración sensorial	3	23.1	1	10.0
Cefalea	3	23.1	2	20.0
Déficit Motor	4	30.8	6	60.0
Epilepsia	0	0	1	10.0
Cognitiva	1	7.7	0	0
Otra	2	15.4	0	0
Cirugía				0.176
No	0	0	3	30.0
Biopsia	9	69.2	4	40.0
Resección Subtotal	2	15.4	2	20.0
Resección Total	2	15.4	1	10.0
Patología				0.011*
LDCBG	11	84.6	2	20.0
Células T	0	0	3	30.0
Anaplásico de Células Pequeñas	0	0	2	20.0
DLCL T/MC CD56+	2	15.4	3	30.0

*Estadísticamente significativo: p menor a 0.05

La prevalencia de VIH en LPSNC se informó como positiva en 15.4%, negativa en 38.5% y no informada en 46.2%. Para LSSNC, la prevalencia de VIH positivo fue del 10%, negativo del 40%, y esto no se informó en el 50% de los casos ($p = 0,929$).

La localización más común de LPSNC fue: lóbulo frontal, lóbulo temporal, tálamo, médula espinal y zonas ventriculares con una prevalencia del 15.4% cada uno, mientras que el lóbulo

parietal, el cerebelo y la órbita fueron los sitios menos frecuentes con un 7.7% cada uno. Para LSSNC: lóbulo frontal (30%), leptomeninges (30%), lóbulo parietal (10%), médula espinal (10%) y tronco encefálico (10%) fueron los sitios más frecuentes de la enfermedad.

La principal manifestación clínica encontrada en ambos grupos fue el déficit motor, con una prevalencia del 30.8% en LPSNC y del 60% en LSSNC. En LPSNC, los síntomas más comunes después del déficit motor fueron las alteraciones sensoriales (visuales y olfativas) y cefalea con una prevalencia del 23.1% cada uno. El deterioro cognitivo (7.7%) y los síndromes cerebelosos (15.4%) fueron síntomas menos frecuentes. En el grupo LSSNC, los síntomas más comunes después del déficit motor fueron cefalea (20%), alteraciones sensoriales (10%) y epilepsia (10%).

En relación con el tratamiento quirúrgico, la biopsia fue el procedimiento más frecuente, realizándose en el 69.2% de LPSNC y el 40% de los pacientes LSSNC, seguido de la resección subtotal (LPSNC, 15.4%; LSSNC, 20%). La resección total se realizó en 15.4% de LPSNC y 10% de LSSNC. La cirugía no se realizó en 3 pacientes con LSSNC. El grado de resección se confirmó a través de la IRM dentro de las 48-72 horas de la cirugía.

Los resultados para las características histopatológicas de LSN revelaron que el subtipo LDCBG es el LPSNC más prevalente, encontrándose en el 84.6%



de los pacientes. En contraste con la representación del 20% en LSSNC, donde el subtipo histológico de células T fue el más frecuente con 30% ($p = 0.011$).

Tratamiento

Para LPSNC, la opción terapéutica más comúnmente utilizada en nuestra institución fue la quimioterapia en combinación con RTC en el 30.8% de los casos. Los regímenes quimioterapéuticos utilizados fueron HD-MTX + dexametasona, R-CHOP + HD-MTX + dexametasona o ara-C + HD-MTX. El siguiente régimen más comúnmente usado fue la quimioterapia simple con HD-MTX + dexametasona o ara-C + HD-MTX (utilizado en el 23.1% de LPSNC). La RTC con dosis de 39 ± 3.76 Gy se administró sola en el 15.4% de los casos.

El régimen de tratamiento de LSSNC fue el quimioterapéutico para 40% de los pacientes compuesto de R-CHOP, R-CHOP + MTX intratecal o CHOP. La quimioterapia con R-CHOP + dexametasona o R-CHOP + MTX + dexametasona intratecal y RTC con 38 ± 2.89 Gy se administró al 30% de los pacientes LSSNC.

No se ofreció tratamiento al 30.8% de LPSNC y al 30% de pacientes con LSSNC; la razón principal fue que el paciente o su familia rechazaron el tratamiento por razones personales, seguido por la muerte de un paciente antes de obtener los recursos necesarios para el tratamiento, y otros fueron desconocidos.

Supervivencia

Las estadísticas de supervivencia (Tabla 3) demuestran una SG de 2.06 ± 0.41 años para LPSNC y 1.13 ± 0.14 años para LSSNC (Figura 2).

Tabla 3. Sobrevida linfoma con involucro al Sistema Nervioso

	Primary	Secondary
Sobrevida Global en años ($p=0.82$)	2.06 ± 0.41	1.13 ± 0.14
Media de sobrevida con tratamiento (QT y/o RTC) en años ($p=0.68$)	1.88 ± 0.44	1.05 ± 0.02
Supervivencia Libre de Progresión en años ($p=0.91$)	2.02 ± 0.41	1.08 ± 0.20
Supervivencia Libre de Progresión con tratamiento (QT y/o RTC) en años ($p=0.72$)	1.88 ± 0.44	1.05 ± 0.02

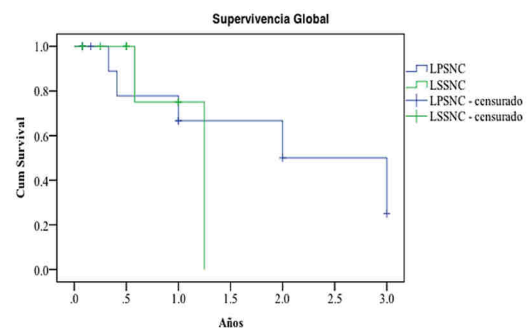


Figura 2. Supervivencia global de LPSNC frente a LSSNC. Las estadísticas de supervivencia demuestran un SG de 2.06 ± 0.41 años para LPSNC y 1.13 ± 0.14 años para LSSNC. Los casos censurados representan muertes y recaídas.

La SLP media en LPSNC fue de 2.02 ± 0.41 años y en LSSNC fue de 1.08 ± 0.20 años (Figura 3). Ambas estadísticas de supervivencia no presentaron una diferencia estadísticamente significativa. Los resultados de supervivencia con el tratamiento (quimioterapia con/o RTC) en nuestra serie informaron 1.88 ± 0.44 para LPSNC y 1.05 ± 0.02 para LSSNC para ambos SLP y SG, sin diferencias significativas entre los grupos.

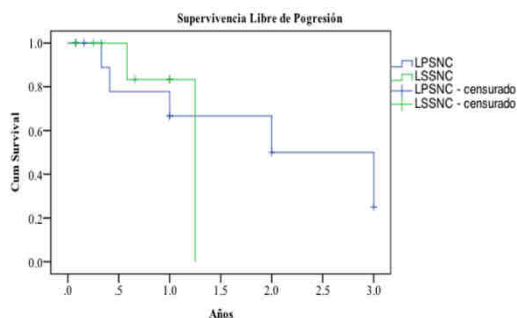


Figura 3. Supervivencia libre de progresión (años) de LPSNC frente a LSSNC. La SLP media en LPSNC fue de 2.02 ± 0.41 años y en LSSNC fue de 1.08 ± 0.20 años. Los casos censurados representan muertes y recaídas.

DISCUSION

Este estudio tiene como objetivo contribuir a la literatura con la descripción en un sector de la población mexicana de las características demográficas y clínicas de LSN. Este sería el primer estudio que describe estos trastornos en México.

Características generales

La incidencia de CNSL en este estudio es menor que la reportada actualmente en la literatura [2,7]; sin embargo, la frecuencia de casos de LPSNC en nuestro estudio es similar a otras series en México [20,21]. Esta disparidad epidemiológica podría atribuirse al tamaño de la población atendida en cada institución de salud mexicanas, ya que es menor a la reportada en series de otros países [8,10]. Estos hallazgos actuales nos alientan a extender la base de datos a otros hospitales mexicanos en estudios futuros.

La edad promedio de presentación del LSN es entre la quinta y la octava décadas de la vida, y nuestra población estaba entre estos rangos, con la

mayoría de los casos informados en la sexta década.^{8,7} Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad de presentación entre LPSNC y LSSNC. En nuestra población, el género masculino fue el más (43.5%) en comparación con el femenino (39.1%). Estos hallazgos fueron similares a los reportados en la literatura actual.^{11,15} Es importante señalar que, a pesar de la diferencia entre los tamaños de las poblaciones informadas en todo el mundo, esta característica tiende a ser similar en todos los estudios.

La prevalencia de casos con VIH fue del 15.4% y 10% en LPSNC y LSSNC, respectivamente. Estos hallazgos parecen ser mayores que los resumidos en la literatura actual.^{9,22} El porcentaje notablemente alto de casos no informados en esta muestra podría haber creado un sesgo en la prevalencia de pacientes con VIH. La literatura muestra que la infección por VIH podría aumentar la agresividad del linfoma y nos alienta a examinar este factor más de cerca en el futuro.^{22,7}

Encontramos un tiempo promedio significativamente más corto entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de LSSNC que LPSNC. La literatura actual informa tiempos diagnósticos medios de 8.4 meses para SCNSL y hasta 3 años para PCNSL^{10,15}, que son consistentes con nuestros hallazgos. Esta diferencia probablemente se deba a la etapa avanzada y los síntomas agresivos de LSSNC que hacen que los pacientes



busquen atención médica más rápidamente que aquellos con LPSNC¹⁵.

Para LPSNC, la localización en lóbulo frontal, lóbulo temporal, tálamo y las zonas periventriculares fueron los sitios más frecuentes, de forma similar se reporta en la literatura, donde las lesiones parenquimatosas ocupan el primer lugar en prevalencia^{3,8,4}. Las leptomeninges y el lóbulo frontal fueron las ubicaciones más comunes de LSSNC, lo que también fue consistente con los informes de la literatura³, orientando a los médicos a considerar el linfoma como un diagnóstico diferencial cuando se encuentra una lesión en las regiones neuroanatómicas antes mencionadas.

Las principales manifestaciones clínicas de ambos LSNC en nuestro estudio fueron déficit focal, cefalea y alteraciones sensoriales, estos resultados contrastan con la literatura actual donde los trastornos sensoriales son poco frecuentes y las alteraciones neuropsiquiátricas son más prevalentes.^{8,14} Para LPSNC, los síntomas motores pueden estar relacionados con el efecto de masa de las lesiones, en comparación con LSSNC donde los síntomas se asociaron con la infiltración meníngea^{8,17}.

El manejo quirúrgico de elección fue la biopsia, que permitió el diagnóstico específico para otorgar el tratamiento apropiado^{19,23}. La resección subtotal y macroscópicamente total se evidencian con mayor frecuencia en LPSNC, lo que es consistente con otras series debido al diagnóstico diferencial de los tumores

primarios del SNC que requieren estas intervenciones^{24,6}. Se necesitó una biopsia para confirmar el diagnóstico de LSSNC a pesar de las ventajas no intervencionistas que ofrecen la RM y la PET-TC, ya que las imágenes no son patognomónicas¹⁹.

De acuerdo con los subtipos histológicos, observamos una diferencia significativa entre ambos grupos según lo informado en la literatura. Una vez más, el subtipo más prevalente fue LDCBG para LPSNC^{8,6} y LNH agresivo (linfoma de células T) para LSSNC, que fueron similares a los reportados en la literatura actual^{15,14}.

La quimioterapia + RTC fue el tratamiento de elección para LPSNC en nuestro estudio, y HD-MTX + dexametasona fue la opción preferida. De acuerdo con la literatura actual, este tratamiento ofrece la mejor combinación para lograr un buen pronóstico.^{5,12,8}

La quimioterapia y la RTC fueron el tratamiento más prevalente para el LSNC en nuestra muestra con R-CHOP como la quimioterapia de elección. En solo el 25% de los casos se administró con antecedente de profilaxis con Rituximab. La decisión de tratamiento es de acuerdo con la etapa de la enfermedad.¹⁴A pesar de la evidencia que tenemos sobre el Rituximab, el hematólogo de nuestra institución decidió usarlo; sin embargo, no observamos diferencias estadísticas entre nuestros resultados de



supervivencia y los de la literatura actual^{14,19,15,2}.

A pesar del pequeño tamaño de la muestra de nuestro estudio, la SG para ambos LSNC fue menor de 3 años, similar a lo informado en las otras series, enfatizando el curso fatal de esta enfermedad^{2,8,14,23}. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico en nuestra cohorte fue menor al reportado en la literatura, lo que debería alertar al médico para iniciar el tratamiento de inmediato para lograr mejores resultados.^{2,15}

La principal limitación de este estudio fue el tamaño pequeño de la muestra, que es similar a los estudios publicados anteriormente en nuestro País.^{20,21} Estos hallazgos nos alientan a extender la base de datos a otras instituciones de salud mexicanas a fin de definir el comportamiento del LSNC en la población mexicana.

CONCLUSIÓN

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el curso demográfico y clínico entre ambos subgrupos. El tiempo desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico fue significativamente menor en LSSNC que en LPSNC.

Los resultados nos indicaron que realizar un diagnóstico basándonos en diferencias clínicas o demográficas entre los dos tipos de linfomas es insuficiente. Se necesita un diagnóstico histológico completo y un análisis

completo para determinar si un LSNC es primario o secundario a una infiltración.

A pesar del pequeño tamaño de nuestra población, muchos de nuestros hallazgos fueron similares a los reportados en la literatura actual, lo que sugiere que el comportamiento agresivo de esta patología es persistente independientemente de la población.

Abreviaciones

Ara-C = citarabina
 CHOP = Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona
 HD-MTX = Dosis alta de Metotrexate
 IRM= Imagen de Resonancia Magnética
 LCR = Líquido cefalorraquídeo
 LDCBG = Linfoma Difuso de Células B Gigantes
 LH = Linfoma Hodgkin
 LNH = Linfoma No Hodgkin
 LPSNC = Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central
 LSNC = Linfoma del Sistema Nervioso Central
 LSSNC = Linfoma Secundario del Sistema Nervioso Central
 MTX = Metotrexate
 PET-CT = Tomografía por Emisión de Positrones
 QT = Quimioterapia
 R-CHOP = Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona
 RTC = Radioterapia Total del Cerebro
 SG = Supervivencia Global
 SIDA = Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
 SLP = Supervivencia Libre de Progresión
 SNC = Sistema Nervioso Central
 TAC = Tomografía Axial Computarizada
 VIH = Virus de Inmunodeficiencia Humana



REFERENCIAS:

1. Jang JE, Kim YR, Kim SJ, Cho H, Chung H, Lee JY, Park H, Kim Y, Cheong JW, Min YH, Kim JS (2016) A new prognostic model using absolute lymphocyte count in patients with primary central nervous system lymphoma. *Eur J Cancer* 57:127-135. doi:10.1016/j.ejca.2016.01.016
2. da Rocha TM, Sergio Costa F, Pinto MS, da Silva IC, Paes RP, Chiattonne CS (2013) Secondary infiltration of the central nervous system in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter* 35 (4):256-262. doi:10.5581/1516-8484.20130094.
3. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM (2011) Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 32 (6):984-992. doi:10.3174/ajnr.A2171.
4. Batchelor T, Loeffler JS (2006) Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24 (8):1281-1288. doi:10.1200/JCO.2005.04.8819.
5. Citterio G, Reni M, Gatta G, Ferreri AJM (2017) Primary central nervous system lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 113:97-110. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.03.019
6. Yun J, Iwamoto FM, Sonabend AM (2016) Primary Central Nervous System Lymphoma: A Critical Review of the Role of Surgery for Resection. *Arch Cancer Res* 4 (2). doi:10.21767/2254-6081.100071.
7. Menon MP, Nicolae A, Meeker H, Raffeld M, Xi L, Jegalian AG, Miller DC, Pittaluga S, Jaffe ES (2015) Primary CNS T-cell Lymphomas: A Clinical, Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Analysis. *Am J Surg Pathol* 39 (12):1719-1729. doi:10.1097/PAS.0000000000000503
8. Gallop-Evans E (2012) Primary central nervous system lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24 (5):329-338. doi:10.1016/j.clon.2012.02.009
9. Chamberlain MC, Kormanik PA (1999) AIDS-related central nervous system lymphomas. *J Neurooncol* 43 (3):269-276. doi:10.1023/a:1006262720665
10. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, Guy G, Lapiere F (2000) Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 92 (2):261-266. doi:10.3171/jns.2000.92.2.0261.
11. Alvarez-Pinzon AM, Wolf AL, Swedberg H, Coy SR, Valerio JE (2016) Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): Analysis of Treatment by Gamma Knife Radiosurgery and Chemotherapy in a Prospective, Observational Study. *Cureus* 8 (7):e697. doi:10.7759/cureus.697.
12. Ferreri AJ (2011) How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 118 (3):510-522. doi:10.1182/blood-2011-03-321349.
13. Kasenda B, Loeffler J, Illerhaus G, Ferreri AJ, Rubenstein J, Batchelor TT (2016) The role of whole brain radiation in primary CNS lymphoma. *Blood* 128 (1):32-36. doi:10.1182/blood-2016-01-650101.
14. Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y (2006) Secondary central nervous system lymphoma. *Int J Hematol* 84 (2):128-135. doi:10.1532/IJH97.06091.
15. Wudhikarn K, Bunworasate U, Julamanee J, Lekhakula A, Chuncharunee S, Niparuck P, Ekwattanakit S, Khuhapinant A, Norasetthada L, Nawarawong W, Makruasi N, Kanitsap N, Sirijerachai C, Chansung K, Wong P, Numbenjapon T, Prayongratana K, Suwanban T, Wongkhantee S, Praditsuktavorn P, Intragumtornchai T, Thai Lymphoma Study G (2017) Secondary central nervous system relapse in diffuse large B cell lymphoma in a resource limited country: result from the Thailand nationwide multi-institutional registry. *Ann Hematol* 96 (1):57-64. doi:10.1007/s00277-016-2848-y.
16. Sancho JM, Ribera JM, Working Group on Diagnosis P, Treatment of CNSliPwD (2016) [Central nervous system relapse in diffuse large B cell lymphoma: Risk factors]. *Med Clin (Barc)* 146 (2):74-80. doi:10.1016/j.medcli.2014.12.025



17. Montoto S, Lister TA (2005) Secondary central nervous system lymphoma: risk factors and prophylaxis. *Hematol Oncol Clin North Am* 19 (4):751-763, viii. doi:10.1016/j.hoc.2005.05.008.
18. Cheah CY, Brockelmann PJ, Chihara D, Moskowitz AJ, Engert A, Jerkeman M, El-Galaly TC, Augustson B, Vose J, Bartlett NL, Villa D, Connors JM, Feldman T, Pinnix CC, Milgrom SA, Dabaja B, Oki Y, Fanale MA (2016) Clinical characteristics and outcomes of patients with Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement: An international multicenter collaboration. *Am J Hematol* 91 (9):894-899. doi:10.1002/ajh.24429.
19. McClement AP, Healy GM, Redmond CE, Stocker E, Connaghan G, Skehan SJ, Killeen RP (2016) Minimally Invasive Diagnosis of Secondary Intracranial Lymphoma. *Case Rep Hematol* 2016:6165172. doi:10.1155/2016/6165172.
20. Rivas S (2013) Linfoma primario de Sistema Nervioso Central. Universidad Autonoma de México, México.
21. Calderón-Garcidueñas A, Pacheco-Calleros J, Castelán-Maldonado E, Necedal-Rustirán F (2008) Linfoma primario del sistema nervioso central: experiencia de 20 años en un hospital de referencia. *Revista de Neurologia* 46 (2):84-88
22. Barta SK, Joshi J, Mounier N, Xue X, Wang D, Ribera JM, Navarro JT, Hoffmann C, Dunleavy K, Little RF, Wilson WH, Spina M, Galicier L, Noy A, Sparano JA (2016) Central nervous system involvement in AIDS-related lymphomas. *Br J Haematol* 173 (6):857-866. doi:10.1111/bjh.13998
23. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, Schultz C, Leibel S, Nelson D, Mehta M, DeAngelis LM (2006) Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 24 (36):5711-5715. doi:10.1200/JCO.2006.08.2941
24. Montesinos-Rongen M, Purschke FG, Brunn A, May C, Nordhoff E, Marcus K, Deckert M (2015) Primary Central Nervous System (CNS) Lymphoma B Cell Receptors Recognize CNS Proteins. *J Immunol* 195 (3):1312-1319. doi:10.4049/jimmunol.1402341.

Correspondencia:

Dr. María Elena Cordoba M.

Email: dramaelenacmosqueda@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran no presentar conflicto de intereses

Recibido: 22/6/18

Aprobado: 15/7/18