

# Linfomas cerebrales primarios

F. GRAUS

*Jefe del Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Barcelona*

Los linfomas cerebrales primarios (LCP) representan el 1-2% de los tumores cerebrales y menos del 2% de los linfomas de origen extraganglionar. El LCP por definición se localiza en el sistema nervioso, generalmente es intraparenquimatoso, y no se encuentra en el estudio de extensión inicial, ni durante la mayor parte de su evolución, ninguna afectación extraneural concomitante<sup>1,2</sup>. Aunque el LCP aparece en pacientes sin ningún factor de riesgo aparente, los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo elevado de desarrollar LCP. En pacientes con SIDA la incidencia de LCP es del 2-4% y suele aparecer en estadios finales de la enfermedad.

La mayoría de los LCP tienen unas características anatomopatológicas homogéneas compatibles con los linfomas difusos de células grandes. Raramente la anatomía patológica demuestra otros patrones compatibles con linfomas de bajo grado y de comportamiento previsiblemente menos agresivo<sup>3</sup>. El 95% de los LCP son de tipo B con un inmunofenotipo que los clasificaría dentro del grupo de célula B activada de la clasificación de los linfomas difusos de células grandes<sup>4</sup>. Esto sugiere que los LCP se desarrollan a partir de una célula B que ha sido expuesta a la influencia de un centro germinal fuera del sistema nervioso. La adaptación y proliferación en el sistema nervioso probablemente se deba a la expresión diferencial de genes aún no bien conocidos. En un estudio en el que se compararon LCP con linfomas difusos de células grandes no cerebrales, se observó que los LCP expresaban un conjunto de genes diferentes relacionados con tropismo hacia el sistema nervioso<sup>5</sup>. Los linfomas T representan un 5% de los LCP y su presentación clínica y evolución no difiere de los de fenotipo B<sup>6</sup>. Se ha relacionado la presencia del LCP con la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). Mientras que la frecuencia de expresión de RNA de VEB es prácticamente del 100% en LCP de pacientes con SIDA, la frecuencia es prácticamente nula en LCP de pacientes no inmunodeprimidos. Estos resultados sugieren que la patogénesis de los LCP en pacientes con SIDA podría ser diferente del LCP de pacientes sin inmunodepresión.

---

## Clínica

El cuadro clínico de los pacientes con LCP dependerá de la localización, que suele afectar a la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y las áreas peri-

ventriculares. Los LCP se presentan como masas intraparenquimatosas en el 80-90% de los casos. Las lesiones son casi siempre supratentoriales, pero también afectan el tronco cerebral. El paciente puede presentar diversos síndromes neurológicos, que aparecen de manera aislada o simultáneamente, como hipertensión intracraneal, déficit focales, trastornos mentales y crisis convulsivas. Cerca del 10% de los LCP infiltran de manera difusa la región subependimaria de los ventrículos laterales. Esta localización es muy sugestiva de LCP. El cuadro clínico se manifiesta como un déficit cognitivo, trastornos de la marcha, déficits focales neurológicos y, mas raramente, hipertensión intracraneal<sup>1</sup>.

La presentación del LCP como linfomatosis meníngea es excepcional y representa menos del 5% de todos los LCP. La leptomeningitis linfomatosa es casi siempre secundaria a un LNH sistémico o a la diseminación de un LCP inicialmente intraparenquimatoso o periventricular. Por este motivo, el diagnóstico de linfoma meníngeo primario sólo puede aceptarse después de confirmar por neuroimagen la ausencia de lesiones linfomatosas y de realizar un exhaustivo estudio de extensión en el que no se detecte LNH sistémico y éste no aparezca durante el seguimiento del enfermo. La clínica de los LNH meníngeos primarios es indistinguible de la que se registra en la infiltración meníngea por un LNH sistémico. Suele haber afección de los nervios craneales, hipertensión intracraneal o alteraciones cognitivas, confusión o trastornos psiquiátricos. La extensión espinal puede ocasionar un síndrome de la cola de caballo, que a veces es la única manifestación clínica del linfoma<sup>7</sup>. De forma excepcional, el LCP puede presentarse como un tumor muy infiltrante sin formar masa. Los pacientes con esta variedad de LCP, denominada linfomatosis cerebral, suelen presentarse con cuadro de deterioro cognitivo<sup>8</sup>.

---

## Diagnóstico y estudio de extensión

El estudio neurorradiológico no aporta imágenes diagnósticas de LCP, pero algunas son muy sugestivas. En la TC o RM sin contraste el LCP se presenta como una (70% de casos) o varias lesiones circunscritas, de densidad homogénea, con poco efecto de masa en relación con el volumen del tumor, y rodeadas de poco edema. Tras la administración de contraste el tumor capta de manera intensa y uniforme,

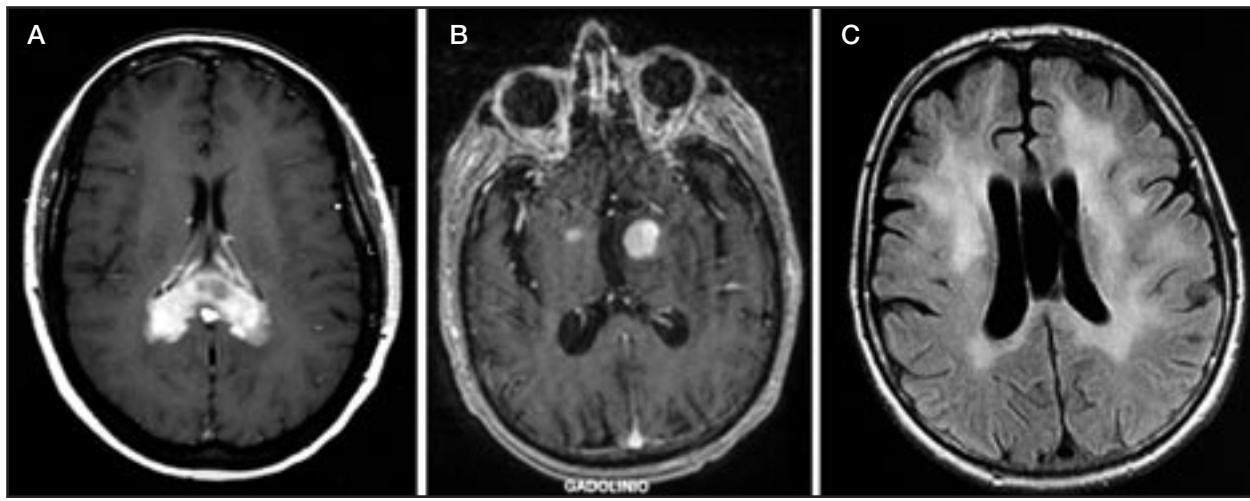


Figura 1. Imágenes de RM cerebral de pacientes con distintas formas de presentación de LCP. En secuencias potenciadas en T1 el LCP se presenta como masas que captan gadolinio de forma intensa de predominio periventricular (a) o revelando mas de una lesión (b). Raramente el LCP se presenta como una lesión difusa infiltrativa que no produce efecto de masa mostrándose como una afectación inespecífica de la sustancia blanca en secuencias potenciadas en T2 (c).

con bordes bien definidos, de modo similar a lo que ocurre en las metástasis. Esta apariencia radiológica descrita en los LCP no es constante, y en pacientes con SIDA el patrón es más variable: con mayor frecuencia de masas necróticas. En la forma de presentación periventricular se observan en la RM lesiones difusas hipodensas que infiltran de forma irregular las estructuras periventriculares, sobre todo de las astas frontales, de manera bilateral y simétrica. La lesión ocasiona un edema mínimo y se hace más manifiesta después de la administración de contraste (Figura 1).

Dada la falta de especificidad de los estudios neuroradiológicos, el diagnóstico de LCP debe efectuarse mediante biopsia o a través del estudio citológico del LCR. En la actualidad, la biopsia estereotáxica permite obtener tejido de áreas cerebrales previamente inaccesibles y constituye la prueba diagnóstica de elección. Si no existen contraindicaciones, el estudio del LCR puede poner de manifiesto células linfomatosas, lo que evita la práctica de una biopsia cerebral.

Una vez confirmado el diagnóstico de LCP, debe realizarse un estudio de extensión, tanto para conocer la extensión local del LCP como para excluir la existencia de un linfoma sistémico. Así, procede efectuar un examen del LCR, siempre que no existan contraindicaciones, y si las hay, debe analizarse con detalle la RM con gadolinio para detectar captación en las meninges. Las exploraciones obligadas en el estudio de extensión del LCP son el estudio oftalmológico con lámpara de hendidura, la TC torácica y abdominal y la biopsia de médula ósea<sup>9</sup>. Recientemente, se ha sugerido que el rastreo con tomografía por emisión de positrones podría suplantar a la práctica de la TC torácica y abdominal y la biopsia de médula ósea

al demostrarse más sensible para detectar pequeños focos de linfoma sistémico<sup>10</sup>.

### Factores pronóstico

La baja incidencia del LCP ha limitado la publicación de series amplias donde se puedan analizar la presencia de factores pronóstico. En un estudio retrospectivo de 378 pacientes con LCP tratados en 23 centros diferentes se identificó como predictores de mortalidad la edad superior a 60 años, un estado funcional superior a 1 de la escala de la ECOG, niveles altos de LDH sérica o de proteínas en el LCR, y afectación de estructuras profundas del cerebro. Con estas variables se diseñó una escala en la que el valor 0 significaba el no tener ningún predictor favorable de mortalidad y el valor 5 el tenerlos todos. Al aplicar el modelo al subgrupo de 105 pacientes que recibieron quimioterapia basada en dosis altas de metotrexato se vio que los pacientes con valores pronósticos de 0-1 tenían una supervivencia media actuarial a los dos años del 80%, aquellos con valores de 2-3 del 48% y los de peor pronóstico (valores de 4-5) del 15%<sup>11</sup>.

Las limitaciones de esta escala pronóstica es la inclusión de valores de LCR que pueden faltar en pacientes en los que la punción lumbar está contraindicada. En otro estudio de 77 pacientes tratados con el mismo protocolo se identificó como predictores de mortalidad la edad superior a 60 años, un estadio funcional superior a 1 de la escala de ECOG y la presencia de linfoma multifocal o con diseminación meníngea. La combinación de estas 3 variables permitió elaborar una escala de 0 (ningún predictor desfavorable) a 3 (todos los predictores desfavorables) con

predicciones de supervivencia similares a los del estudio previo<sup>12</sup>. Finalmente, se ha publicado una tercera escala que agrupa los pacientes en tres categorías pronósticas. Clase 1, pacientes de menos de 50 años; clase 2, pacientes de edad  $\geq 50$  años y índice de Karnofsky  $\geq 70$ ; y clase 3, pacientes de edad  $\geq 50$  años y índice de Karnofsky  $< 70$ <sup>13</sup>.

Recientemente, se ha descrito en una serie de 75 pacientes con LCP que la delección 6q22, que contiene el oncogen supresor PTPRK, presente en el 45% de los LCP y la translocación de BCL6, presente en 17%, son predictores de un cuadro clínico más agresivo y una menor supervivencia<sup>14</sup>. Si estos hallazgos son validados en otras series, se podrían incluir en modelos de estratificación de riesgo junto con las variables clínicas.

---

## Tratamiento

El LCP es un tumor maligno que sin tratamiento produce la muerte del paciente en pocas semanas. Los corticoides son citolíticos para el LCP y pueden causar una respuesta parcial o total hasta en el 40% de los pacientes no inmunodeprimidos. La respuesta, sin embargo, es de poca duración y no tiene efecto curativo ni predice una mejor evolución. La radioterapia holocraneal era hasta la última década el tratamiento estándar de los LCP. La supervivencia mediana de los pacientes no inmunodeprimidos tratados con radioterapia es de unos 11 meses con una tasa de supervivencia a los 2 años del 35%<sup>15</sup>.

Aunque no ha habido estudios aleatorizados, diversos estudios en fase II han combinado tratamientos con quimioterapia y radioterapia con resultados claramente superiores a los de la radioterapia sola. Estos estudios han permitido llegar a las siguientes conclusiones:

1. Los esquemas tradicionales de tratamiento de linfoma sistémico (CHOP) no son efectivos al no pasar la barrera hematoencefálica. Aunque el tratamiento con CHOP produce una buena respuesta inicial al estar la mayoría del tumor no protegido por la barrera hematoencefálica, como lo demuestra la intensa captación de contraste, los siguientes ciclos de CHOP no consiguen erradicar los restos del linfoma. La adición de ciclos de CHOP tras la radioterapia no es superior al tratamiento aislado con radioterapia.

2. Los fármacos más activos para el tratamiento del LCP en pacientes no inmunodeprimidos son el metotrexato a dosis mínimas de 1 g/m<sup>2</sup> y la citarabina a dosis de 3 g/m<sup>2</sup>. Los regímenes que incluyen estos fármacos junto con radioterapia consiguen una tasa de respuestas cercana al 80% y una supervivencia media de 3 años<sup>16</sup>. La dosis de metotrexato ideal sigue siendo un tema de debate. Es importante que la dosis

consiga unos niveles suficientes de fármaco en el parénquima cerebral y LCR durante un tiempo suficiente. Para ello es importante administrar la dosis en un periodo no inferior a 4 horas. Aunque la dosis aconsejable para alcanzar unos niveles de seguridad es de 3 g/m<sup>2</sup>, esquemas con dosis inferiores, pero siempre superiores a 1 g/m<sup>2</sup>, han demostrado tasas de respuesta similares. Este dato es importante al considerar que más del 50% de los pacientes con LCP tienen una edad superior a 60 años y su filtrado glomerular puede estar alterado con el consiguiente aumento de toxicidad al usar dosis muy altas de metotrexato.

Otro aspecto no resuelto es demostrar si el tratamiento aislado con metotrexato produce unos resultados similares a regímenes de poliquimioterapia. La tendencia es usar el metotrexato en combinación con otros fármacos liposolubles como nitrosureas o tio-tepa o fármacos en altas dosis para pasar la barrera hematoencefálica como la citarabina siguiendo el razonamiento que el tratamiento con monoterapia es poco probable que cure el LCP. En la actualidad no hay ningún esquema de poliquimioterapia que se haya demostrado superior.

3. La adición de quimioterapia intratecal no parece mejorar la tasa de respuestas completas ni la supervivencia. Aunque no hay estudios comparativos, el análisis retrospectivo de las series que han complementado el tratamiento sistémico con metotrexato intratecal no demuestra una superioridad clara frente a estudios que no usaron esta modalidad terapéutica<sup>17</sup>. El tratamiento intratecal se ha dado a través de un reservorio de Omayo. El tratamiento con reservorio es más práctico para el paciente y asegura una mejor distribución del fármaco en el LCR; sin embargo, la colocación del reservorio puede ser difícil en pacientes con ventrículos pequeños y no está exento de complicaciones, sobre todo, en centros con poca experiencia en la colocación de este reservorio.

---

## Neurotoxicidad

Un problema importante del tratamiento combinado de quimio y radioterapia propuesto para el LCP es su neurotoxicidad. Los pacientes afectados desarrollan un cuadro progresivo de trastorno de la marcha, incontinencia de esfínteres y deterioro cognitivo en los primeros años después de recibir el tratamiento. La RM demuestra una afectación difusa de la sustancia blanca y atrofia cerebral. También pueden aparecer lesiones captantes de gadolinio, generalmente periventriculares, que desaparecen de forma espontánea y pueden confundirse con recidiva del LCP. En pacientes mayores de 60 años, el riesgo de neurotoxicidad es muy alto, prácticamente del 100%, y se desaconseja el hacer radioterapia si el LCP está en remisión

al acabar la quimioterapia. Sin embargo, esta actitud disminuye de forma clara el periodo libre de recaída de la enfermedad. En pacientes más jóvenes, el tratamiento con radioterapia probablemente es importante para asegurar la curación del LCP. En un estudio retrospectivo, los pacientes de menos de 60 años que recibieron tras la quimioterapia una dosis de RT de 36 Gy tuvieron una tasa de recaídas significativamente superior a los que recibieron 54 Gy<sup>18</sup>.

Una alternativa a considerar para mejorar los resultados y disminuir la toxicidad es sustituir la radioterapia por dosis más altas de quimioterapia seguidas de un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos. Los pocos estudios realizados hasta el momento no nos permiten sacar conclusiones firmes. Sin embargo, el tratamiento estándar de condicionamiento en el autotrasplante de linfomas sistémicos, el protocolo BEAM, no ha dado los resultados esperados, probablemente porque los fármacos no son los más apropiados para tratar una enfermedad protegida por la barrera hematoencefálica. Los tratamientos basados en tiotepa ofrecen unos resultados discretamente mejores con una supervivencia a los 5 años del 87%, mientras que con el régimen BEAM la supervivencia publicada oscila entre el 60-67,5% a los 4 años<sup>19</sup>. Con la información actual, no se sabe si el autotrasplante puede ser una alternativa al tratamiento con RT holocraneal, pero los estudios han demostrado un buen perfil de toxicidad incluso en paciente mayores de 60 años.

### Tratamiento de la recaída

Los tratamientos actuales del LCP basados en protocolos que incluyen dosis altas de metrotexato y radioterapia holocraneal sólo consiguen que un 40-50% de los pacientes menores de 60 años estén libres de enfermedad y este porcentaje baja a menos del 20% en pacientes de edad > 60 años. Por tanto, el LCP recaerá en un número importante de pacientes generalmente dentro de los tres primeros años después del tratamiento inicial. En la actualidad no hay una estrategia única y el tratamiento ha de recomendarse en base a la edad del paciente, estado funcional y tratamientos previos recibidos. En pacientes menores de 70 años con buen estado general, se puede valorar la posibilidad de hacer un tratamiento de rescate que incluya un autotrasplante. En un estudio reciente, 43 pacientes con LCP recurrente o refractario se trataron con dos ciclos de dosis altas de citarabina y etopósido seguido de un autotrasplante (condicionamiento con tiotepa, busulfan y ciclofosfamida). Al final del estudio, la supervivencia actuarial a los dos años fue del 69% (76% para los que se trasplantaron en remisión completa)<sup>20</sup>. Aquellos pacientes que no pueden

entrar en un protocolo de autotrasplante, una alternativa con un perfil relativamente bajo de toxicidad es el tratamiento con temozolomida sola o asociada con rituximab. En estos esquemas, el porcentaje de supervivencia al año es del 31-58%<sup>21</sup>. Finalmente, se puede considerar el rescate con radioterapia holocraneal en pacientes de edad inferior a 60 años y que no hayan recibido radioterapia como parte del esquema de tratamiento inicial.

### Conclusiones

El LCP es un tumor cerebral poco frecuente pero su diagnóstico correcto y rápido es importante, ya que con los tratamientos actuales se puede garantizar la curación en casi la mitad de los pacientes menores de 60 años. Todo y los avances en su tratamiento, aun quedan preguntas importantes por responder específicamente si esquemas de tratamiento más intensivos con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos podrían sustituir el tratamiento con radioterapia holocraneal y encontrar nuevas estrategias de tratamiento de rescate para los pacientes que recidivan.

### Bibliografía

1. Batchelor T, Loeffler JY. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1281-8.
2. Bessell EM, Hoang-Xuan K, Ferreri AJM, Reni M. Primary central nervous system lymphoma. Biological aspects and controversies in management. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1141-52.
3. Jahnke K, Korfel A, O'Neill BP, et al. International study on low-grade primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2006; 59: 755-62.
4. Camilleri-Broet S, Criniere E, Broet P et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 2006; 107: 190-6.
5. Tun HW, Personett D, Baskerville KA, et al. Pathway analysis of primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2008; 111: 3200-10.
6. Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP, et al. Primary CNS lymphoma of T-cell origin: A descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2233-9.
7. Lachance DH, O'Neill BP, MacDonald DR, et al. Primary leptomeningeal lymphoma: report of 9 cases, diagnosis with immunocytochemical analysis, and review of the literature. *Neurology* 1991; 41: 95-100.
8. Kanai R, Shibuya M, Hata T, et al. A case of "lymphomatosis cerebri" diagnosed in an early phase and treated by whole brain radiation: case report and literature review. *J Neurooncol* 2008; 86: 83-8.
9. Abrey L, Batchelor TT, Ferreri AJM, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5034-43.
10. Mohile NA, DeAngelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro-Oncology* 2008; 10: 223-8.

11. Ferreri AJM, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The international extranodal lymphoma study group experience. *J Clin Oncol* 2003; 21: 266-72.
12. Bessell EM, Graus F, López-Guillermo A, et al. Primary non-Hodgkin lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: long-term survival and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 501-8.
13. Abrey LE, Ben-Porat L, Panaceas KS et al. Primary central nervous system lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5711-5.
14. Cady FM, Law ME, Gianni C, et al. del (6)(q22) and BCL6 rearrangements in primary central nervous system lymphoma (PCNSL) are indicators of an aggressive clinical course. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4814-9.
15. Nelson FD, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report of a prospective trial by the Radium Therapy Oncology Group. *Int J Radiol Biol Phys* 1992; 23: 9-17.
16. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold C, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation therapy oncology group study 93-10. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4643-8.
17. Khan RB, Shi W, Thaler HT, et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002; 58: 175-8.
18. Bessell EM, Lopez-Guillermo A, Villa S, et al. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma : An analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 2002; 20: 231-6.
19. Ferreri AJM, Crocchiolo R, Assanelli, et al. High-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation in patients with primary central nervous system lymphoma: facts and opinions. *Leukemia lymphoma* 2008; 49: 2042-7.
20. 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: Societe française de greffe de moëlle osseuse-thérapie cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2512-8.
21. Reni M, Mazza E, Foppoli M, Ferreri AJM. Primary central nervous system lymphomas: salvage treatment after failure to high-dose methotrexate. *Cancer letters* 2007; 258: 165-70.