

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.

Facultad de Ciencias Médicas

Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca.



Tesis monográfica para optar al título de neurocirujano.

Evolución clínica de pacientes con diagnóstico de linfomas primarios de sistema nervioso central, sometidos a resección quirúrgica más terapia adyuvante, en el periodo enero 2018 a diciembre 2021.

Tutor:

Dr. Ricardo Samuel Palacios MB. MD
Neurocirujano.

Asesor Metodológico:

Dr. Ramiro Flores Espinal. MD. MSc
Máster en Ciencias de la Salud Ocupacional

Elaborado:

Dr. Kevin Rafael Rojas.

Managua, Nicaragua 04 de febrero de 2022.

Opinión del tutor

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

UNAN – Managua

Hospital Antonio Lenin Fonseca – Servicio Nacional de Neurocirugía

Por medio de la presente, hago constar de la legitimidad, coherencia metodológica, calidad estadística y veracidad de los datos para uso exclusivo y con carácter científico de la investigación de Tesis Monográfica titulada “**Evolución clínica de pacientes con diagnóstico de linfomas primarios de sistema nervioso central, sometidos a resección quirúrgica más terapia adyuvante, en el periodo enero 2018 a diciembre 2021**”.

Elaborada por el **Dr. Kevin Rafael Rojas**, la cual cumple con las Normas Internacionales de Buenas Prácticas Clínicas y parámetros de calidad necesarios para su defensa final, como requisitos para optar al título que otorga la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN – Managua como **Especialista en Neurocirugía**. Se extiende la presente constancia el 04 febrero del año dos mil veintidós.

Dr. Ricardo Samuel Palacios.

Neurocirujano.

Dedicatoria

A mi madre

Victoria Mercedes Rojas Rojas.

El motor que me hacía levantarme cada mañana para seguir adelante.

“Tú, que me diste todo, aquí tienes un trocito de mi amor convertido en un sueño”

Agradecimiento

A todos y cada uno de los que formaron parte de este sueño y me acompañaron en el proceso de formación, pero sobre todo a los pacientes que son la piedra angular en el día a día de la labor y el quehacer del neurocirujano.

Resumen

Tema: Evolución clínica de pacientes con diagnóstico de linfomas primarios de sistema nervioso central, sometidos a resección quirúrgica más terapia adyuvante en el periodo enero 2018 a diciembre 2021.

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.

Objetivo. Establecer la evolución clínica de pacientes con diagnóstico de linfomas primarios de sistema nervioso central, sometidos a resección quirúrgica más terapia adyuvante en el periodo enero 2018 a diciembre 2021.

Material y método. El estudio es descriptivo según la profundidad de conocimiento y por el tiempo de ocurrencia de los eventos es longitudinal prospectivo y dinámico, la población de estudio la constituyeron 13 pacientes que fueron diagnosticados con linfoma primario del sistema nervioso central entre enero 2018 a diciembre 2021, que fueron ingresados y manejados en el servicio nacional de neurocirugía del Hospital Antonio Lenín Fonseca en un periodo de 4 años. Los pacientes fueron diagnosticados por los resultados histopatológicos una vez que fueron intervenidos quirúrgicamente.

Resultados. El comportamiento epidemiológico en la población de estudio fue pacientes menores de 50 años y del sexo femenino de procedencia urbana, la evolución clínica de los pacientes fue de sintomatología inicial en un tiempo menor de 1 año, sin síntomas B pero cuya sintomatología inicial fueron datos de aumento de hipertensión intracraneal como es la cefalea, además se presentó en igual porcentaje el déficit motor lo cual está dado por la localización a nivel espinal y o área motora cortical de los pacientes diagnosticados con LPSNC. El estado funcional de los pacientes en su evaluación prequirúrgica fue valorado con la escala funcional de Karnofsky resultando en un 61.5% mayor de 70 puntos. Una vez intervenidos quirúrgicamente y después de haber sido sometidos a terapias adyuvantes los pacientes tuvieron una escala ECOG de 0 a 2 en un 38.5% y en un 30.4% tuvieron un desenlace fatal. No se encontró relación estadísticamente significativamente entre las características radiológicas como son tamaño, número de lesiones y localización del tumor con el grado de resección del tumor. Al evaluar si el tiempo de inicio de la terapia adyuvante es un factor pronóstico para la respuesta dada por las directrices de consenso del grupo colaborativo internacional LPSNC para la evaluación de la respuesta en LPSNC no se encontró relación estadísticamente significativa. La sobrevida global de los pacientes diagnosticados con LPSNC fue de 63.5% después de los 16 meses de seguimiento. De acuerdo con los factores edad, Karnofsky y subtipo histológico se observa el siguiente

comportamiento: según la edad aquellos que tienen menos de 50 años tuvieron mayor porcentaje de supervivencia hasta un 71% después de los 7 meses de seguimiento. Los pacientes con Karnofsky mayor de 70 puntos la supervivencia fue 3.6 años en un 60%; los pacientes diagnosticados con LNH de células pequeñas tuvieron una supervivencia de 3.6 años después de 2 meses de seguimiento en un 88.9%; sin embargo, ninguno de los factores estudiados tuvo diferencias estadísticamente significativas. Una vez que se agrupó por clases de acuerdo con el modelo Memorial Sloan se encontró una supervivencia en la clase 1 de 2.6 años; en la clase 2 una supervivencia de 3.6 años y en la clase 3 una supervivencia 2 años.

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

Glosario de términos/abreviaturas

Ara-C: Citarabina.

BCL – 6: proteína 6 del linfoma de células B.

BHE: Barrera Hemato Encefálica.

CD: Cluster Designation.

CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona.

CLIPPERS: inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino sensible a los esteroides.

cm: Centímetro.

CXCL13: C-X-C motif ligand 13.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery.

G-PCNSL-SG: German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group. Grupo de estudio alemán de linfoma primario del sistema nervioso central.

Gy: Grey.

HCL: Histiocitosis de Células de Langerhans.

HD-ASCT: High – Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplant/ Terapia a dosis alta con trasplante autólogo de células madre.

HCT/ASCT: High – Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplant/ Terapia a dosis alta con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

HD-MTX: Metotrexato en Dosis Altas.

HR: Hazard Ratio.

IBM®: International Business Machines

IC: Índice de confianza.

IPCG: grupo colaborativo internacional para el tratamiento del Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central.

IRM: Imagen de Resonancia Magnética.

KPS: Karnofsky Performance Score.

LCR: Líquido Cefalorraquídeo.

LDCBG: Linfoma Difuso de Células B Grandes.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

Linfoma tipo MALT: linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas.

LNH: Linfoma No Hodgkin.

LPSNC: Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central.

MINSA: Ministerio de Salud.

MMSE: Mini- Mental Test.

MOVI: Matriz de operacionalización de variables.

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

MTX: Metotrexato.

MYD88: MUTACIÓN MYD88.

NABTT: New Approach Brain Tumor Therapy/ nuevos abordajes tratamiento de tumores de sistema nervioso central.

NFkB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

RC: Respuesta completa.

RP: Respuesta parcial.

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.

SEER: Search Epidemiology End Results/Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales.

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SPSS®: Statistical Package for Social Sciences.

T1C: T 1 contrastada.

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

WBRT: Whole Brain Radio Therapy/ Radioterapia cerebral total.

Tabla de contenido

Introducción.....	2
Antecedentes.....	3
Justificación.....	6
Objetivos.....	7
Planteamiento del problema.....	8
Marco teórico.....	9
Antecedentes históricos.....	9
Epidemiología.....	10
Patología y fisiopatología.....	10
Presentación clínica.....	11
Diagnóstico.....	12
Diagnósticos diferenciales.....	16
Modelos pronósticos.....	16
Tratamiento.....	17
Cirugía.....	18
Corticoesteroides.....	19
Radioterapia.....	19
Quimioterapia.....	20
Quimioterapia intraventricular e intratecal.....	23
Dosis altas de quimioterapia con rescate de células madre.....	24
Monitoreo de la respuesta al tratamiento.....	25
Tratamiento de pacientes ancianos:.....	26
Terapia de salvamento:.....	27
Diseño metodológico.....	29
Resultados.....	39
Discusión de los resultados.....	52
Conclusiones.....	58
Recomendaciones.....	60
Bibliografía.....	61
Anexos.....	64

Introducción

Los linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC) representan alrededor del 4% de todos los tumores cerebrales primarios y el 1-2% de los linfomas malignos no Hodgkin. En las últimas décadas se ha producido un crecimiento lentamente progresivo en su incidencia y se han convertido en el segundo tumor cerebral maligno más frecuente en Estados Unidos, solo por detrás de los gliomas. (Gelabert, 2012)

Los LPSNC, con relación a su incidencia han 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 inmunodeprimido. (Gelabert, 2012)

Su prevalencia es mayor en varones que en mujeres; en el grupo etario de 30 a 50 años, siendo su incidencia anual es de 0.43 casos por cada 100,000 personas. Las principales características clínicas son atribuibles al aumento de la presión endocraneana, o bien a déficit focal neurológico. (Hugo, 2007)

Al momento del diagnóstico, 75% de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central manifiestan lesiones solitarias; sin embargo, la afección leptomeníngea puede ocurrir en 25 al 41% de los casos y la afectación ocular hasta en 20% de los enfermos. (Hugo, 2007)

El tratamiento del linfoma primario del sistema nervioso central implica métodos similares a los que se realizan para otros tumores cerebrales, como: intervención quirúrgica, radioterapia, tratamiento sistémico (con los linfomas no Hodgkin) y quimioterapia.

Es importante saber, que esta patología es poco frecuente a nivel mundial; en el servicio nacional de neurocirugía del Hospital Antonio Lenín Fonseca en los últimos 4 años solo se ha realizado el diagnóstico a 13 pacientes es por ello por lo que se ha realizado este estudio, con el objetivo de establecer la sobrevida de los pacientes que han sido diagnosticados en nuestra unidad.

Antecedentes.

Matthijs van der Meulen et al. (2020) en el estudio: Primary therapy and survival in patients aged over 70-years-old with primary central nervous system lymphoma: a contemporary, nationwide, population-based study in the Netherlands. Un estudio poblacional a nivel nacional se encontró que la supervivencia entre los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) > 70 años sigue siendo escasa en la práctica clínica contemporánea. No obstante, los datos conocidos internacionalmente demuestran que la quimioterapia con múltiples agentes a base de Metrotexato, en comparación con la radioterapia sola y la atención de apoyo únicamente, produce el mejor resultado en pacientes de edad avanzada que se consideran elegibles para recibir dicho tratamiento, con una supervivencia promedio a 2 años de aproximadamente el 50%. El desafío sigue siendo equilibrar los beneficios y los riesgos de la quimioterapia intensiva en este grupo de pacientes.

Yudong Shan et al. (2018) En Prognostic Factors and Survival in Primary Central Nervous System Lymphoma: A Population-Based Study, en este estudio buscó explorar los factores pronósticos en una gran cohorte retrospectiva de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales. Como parte de la metodología, tuvieron 5903 pacientes con LPSNC que tenían información clínica completa y fueron identificados en el programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales entre 1973 y 2014. La epidemiología, las medidas terapéuticas y las características clínicas se enumeraron como estadísticas descriptivas. Se agruparon en 4 categorías: individuo inmunocompetente con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), individuo inmunocompetente sin LDCBG, individuo inmunodeprimido con LDCBG e individuo inmunodeprimido sin LDCBG según diferentes subtipos y estado inmunológico. El análisis de supervivencia se realizó con modelos de regresión de Cox. Se identificaron diferentes características demográficas y clínicas como factores independientes en diferentes grupos. En el análisis de supervivencia, para los pacientes con LDCBG, la quimioterapia con

tratamientos se asoció con la supervivencia más favorable. La radiación de solo recepción podría considerarse como un tratamiento primario en pacientes inmunocompetentes sin LDCBG. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas $P < 0.05$. Se concluyó que los pacientes con LPSNC tratados con tratamientos de quimioterapia adecuados pueden recibir un control tumoral estable.

Eckard Theil et al (2012) en High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial, en el cual los pacientes inmunocompetentes con linfoma primario del SNC recién diagnosticado se inscribieron en 75 centros y se trataron entre mayo de 2000 y mayo de 2009. Los pacientes se asignaron mediante selección al azar en bloques generados por computadora para recibir quimioterapia de primera línea basada en dosis altas de metotrexato con o sin tratamiento posterior, radioterapia total del cerebro, con estratificación por edad (<60 frente a ≥ 60 años) e institución. El centro de bioestadística asignó a los pacientes a grupos de tratamiento e informó a los centros locales por fax; los médicos y los pacientes no fueron enmascarados al grupo de tratamiento después de la asignación. Los pacientes inscritos entre mayo de 2000 y agosto de 2006 recibieron metotrexato en dosis altas ($4 \text{ g} / \text{m}^2$) el día 1 de seis ciclos de 14 días; a partir de entonces, los pacientes recibieron metotrexato en dosis altas; más ifosfamida ($1,5 \text{ g} / \text{m}^2$) en los días 3-5 de seis ciclos de 14 días. En aquellos asignados para recibir quimioterapia de primera línea seguida de radioterapia, se administró radioterapia total del cerebro a una dosis total de 45 Gy, en 30 fracciones de 1.5 Gy administradas diariamente entre semana. A los pacientes asignados a quimioterapia de primera línea sin radioterapia total del cerebro que no habían logrado una respuesta completa se les administró citarabina en dosis altas. El criterio de valoración principal fue la supervivencia global y el análisis se realizó por protocolo. La hipótesis fue que la omisión de la radioterapia total del cerebro no compromete la supervivencia global, con un margen de no inferioridad de 0.9.

Norden, A.D., Drappatz, J., Wen, P.Y. et al. (2011) Survival among patients with primary central nervous system lymphoma; Utilizando los datos de Vigilancia,

Epidemiología y Resultados Finales (SEER), se identificaron y clasificaron por estado de VIH 2.557 pacientes diagnosticados con LPSNC entre 1973 y 2004. Los posibles predictores de supervivencia se evaluaron mediante pruebas de rango logarítmico. Las razones de riesgo y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon utilizando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. La cohorte incluyó 1.732 (67,7%) pacientes VIH negativos y 825 (32,3%) pacientes VIH positivos. La mediana de supervivencia global fue de 12 meses (IC del 95%: 10, 13) entre los pacientes sin VIH. En este grupo, la supervivencia media aumentó con el tiempo en 7,5 meses (IC del 95%: 6, 14) para los pacientes diagnosticados en la década de 1970, a 14 meses (IC del 95%: 11, 20) para los pacientes diagnosticados en la década de 2000. Los predictores independientes de mortalidad incluyeron edad avanzada (cociente de riesgos instantáneos [HR] 1,03 [IC del 95%: 1,02; 1,03]), año anterior del diagnóstico (HR 0,98 [IC del 95%: 0,98; 0,99]), sexo masculino (HR 1,20 [IC del 95% 1,08; 1,34]), estado de casado (HR 0,70 [IC del 95%: 0,63; 0,78]) y recepción de radioterapia (HR 0,69 [IC del 95%: 0,61; 0,77]). La positividad al VIH fue un poderoso factor pronóstico adverso en la cohorte general (HR 4,55 [IC del 95%: 4,01; 5,16]). A pesar de los avances en el tratamiento, la supervivencia entre los pacientes con LPSNC en los Estados Unidos sigue siendo pobre. Sin embargo, en el subconjunto de pacientes con LPSNC que son VIH negativos, la supervivencia ha mejorado con el tiempo.

Justificación.

El estudio de evolución clínica de pacientes con diagnóstico de linfomas primarios de sistema nervioso central, sometidos a resección quirúrgica más terapia adyuvante, en el periodo enero 2018 a diciembre 2021, se realizó para definir cuál es el comportamiento de estos pacientes, así como los protocolos que se implementan en los casos diagnosticados por el servicio nacional de neurocirugía del país.

Es conveniente conocer este comportamiento, ya que se debe estandarizar su manejo, además de realizar mejoras en el abordaje de los casos con el fin de aumentar la expectativa de vida, calidad de vida y el pronóstico de pacientes que sean sometidos a los diferentes tratamientos, sea este quirúrgico, radioterapéuticos o quimioterapéuticos.

Es necesario realizar inversión en la parte del diagnóstico de estos casos, ya que la unidad solo cuenta con estudios histopatológicos, pero es vital realizar estudios de inmunohistoquímica ya que es la herramienta para definir aquellos casos que pueden simular en las láminas de los cortes histológicos lesiones metastásicas o tumores con una clasificación global de lesiones redondas pequeñas y azules que son realmente linfomas y viceversa; por ende, la terapia a seguir es completamente diferente.

Este estudio es necesario para obtener resultados que impliquen una modificación en el abordaje de esta patología, además de darle continuidad para evaluar la respuesta de las diferentes intervenciones que en el servicio de neurocirugía se realizan cuando se diagnostica un linfoma primario del sistema nervioso central.

Objetivos.

General:

Establecer la evolución clínica de pacientes con diagnóstico de linfomas primarios de sistema nervioso central, sometidos a resección quirúrgica más terapia adyuvante en el periodo enero 2018 a diciembre 2021.

Específicos:

1. Identificar las características sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de linfomas primario de sistema nervioso central.
2. Establecer la presentación clínica del paciente con linfoma primario del sistema nervioso central y su estado funcional prequirúrgico.
3. Relacionar los factores prequirúrgicos anatomo radiológicos con el grado de resección alcanzado durante la intervención quirúrgica.
4. Describir la terapia adyuvante y el tiempo de inicio mismas como factor pronóstico de la respuesta al tratamiento.
5. Determinar la tasa de sobrevida global posterior al diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central y según edad, Karnofsky, subtipo histológico y modelo pronóstico.

Planteamiento del problema.

¿Cuál es la Evolución clínica de pacientes con diagnóstico de linfomas primarios de sistema nervioso central, sometidos a resección quirúrgica más terapia adyuvante, en el periodo enero 2018 a diciembre 2021?

Marco teórico.

El linfoma primario del sistema nervioso central es un linfoma extraganglionar no Hodgkin (LNH) confinado al cerebro, leptomeninges, ojos o médula espinal (Dolecek TA, 2012). En contraposición, los linfomas cerebrales secundarios se producen por una extensión o diseminación en el sistema nervioso central (SNC) de un linfoma sistémico (Zazpe I, 2005). Solamente los linfomas difusos de células B grandes altamente proliferativos sin manifestaciones sistémicas se clasifican como LPSNC según la clasificación más reciente de la OMS (Louis DN, 2016); representan aproximadamente el 2% de todos los Tumores del sistema nervioso central con una mediana de edad de 65 años en el momento del diagnóstico. (Villano JL, 2011).

A diferencia de otros tumores cerebrales, a menudo tiene una respuesta favorable tanto a la quimioterapia como a la radioterapia, pero en comparación con los linfomas fuera del SNC, la supervivencia suele ser inferior. Además, el pronóstico de LPSNC que ha fallado la terapia de primera línea sigue siendo deficiente. Aunque nuevos enfoques terapéuticos han mejorado la supervivencia, el manejo de esta enfermedad todavía plantea un desafío en neurooncología (Grommes Christian, 2017).

Antecedentes históricos

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

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

Epidemiología.

Con una incidencia de 0,44 por 100.000, el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC), representa aproximadamente el 2% de todos los tumores del sistema nervioso central. El LPSNC es una forma agresiva de linfoma extraganglionar no Hodgkin (LNH) limitado al cerebro, médula espinal, leptomeninges u ojos (Batchelor TT, 2013). La edad media de diagnóstico es de 65 años (Dolecek TA, 2012). Desde 2000, ha habido un aumento en la incidencia global de LPSNC, especialmente en los ancianos, debido a una mayor esperanza de vida de la población general y a la existencia cada vez mayor de pacientes inmunodeprimidos (García-Pravos A, 1988). La supervivencia a 5 y 10 años y las tasas de LPSNC son 29,9% y 22,2% respectivamente.

El LPSNC puede desarrollarse en pacientes inmunosuprimidos (VIH / SIDA, trasplante de órganos, agentes inmunosupresores) o pacientes inmunocompetentes. El LPSNC en pacientes inmunocompetente es raro y representa el 4% de todos los pacientes con neoplasias intracraneales y del 4% al 6% de todos los linfomas extraganglionares (Villano JL, 2011).

Patología y fisiopatología.

LPSNC es una neoplasia de estirpe linfoide que probablemente surja del centro post germinal y subsecuentemente se localice en el sistema nervioso central por mecanismos neurotrópicos desconocidos. Histológicamente el LDCBG del sistema nervioso central está caracterizado por inmunoblastos y centroblastos agrupados alrededor de los vasos sanguíneos cerebrales.

La patología revela células tumorales altamente proliferativas en un patrón de crecimiento angiocéntrico, infiltrando difusamente el SNC. La mayoría de los LPSNC son linfoma difuso de células B grandes (LDCBG; 90%) y, en raras ocasiones, linfoma de Burkitt, de bajo grado o de células T (Camilleri-Broet S, 1998). El perfil de expresión genética ha identificado tres subgrupos moleculares de LDCBG no del SNC, incluido el centro germinal similar a una célula B, similar a una célula B activada y tipo subgrupo 3. Tinciones de biopsias de LPSNC con

anticuerpos que distinguen estos subgrupos de LDCBG11 mostraron que la gran mayoría de las LPSNC eran de subtipo de centro no germinal (Rubenstein JL, 2006).

Fuera del SNC, este subgrupo de LDCBG se asocia con peores resultados y mutaciones frecuentes en la vía del receptor de células B. En las cohortes de LPSNC, el eje de señalización del receptor de células B, con su objetivo contrarregulador NFκB, se ve afectado por mutaciones recurrentes frecuentes, principalmente en MYD88 y CD79B. Esto sugiere un papel central de esta vía en el mantenimiento de LPSNC. Recientemente, las ganancias de copias numéricas en el cromosoma 9p24.1, el ligando de muerte programada 1 / locus del ligando 2 de muerte programada, se han descrito, lo que sugiere que la evasión inmune podría desempeñar un papel en el LPSNC (Grommes Christian, 2017).

Presentación clínica.

Los signos y síntomas de LPSNC son inespecíficos y rápidamente progresivos. Aunque el LPSNC puede ocurrir en cualquier grupo de edad, la mediana de presentación es entre 53 a 61 años, con un ligero predominio en hombres. Con frecuencia (50 a 70% de los casos), los pacientes presentan cambios de personalidad y discapacidad cognitiva; Además, el 50% de los pacientes experimentan déficits neurológicos focales. La duración de los síntomas previos al diagnóstico es de aproximadamente 2 – 3 años. Signos y síntomas del aumento de la presión intracraneal es menos común observado en el momento del diagnóstico. Estos incluyen dolor de cabeza, náuseas, disminución del estado de alerta, convulsiones, en caso de afectación vitreoretiniana, síntomas oculares (moscas flotantes, discapacidad visual) (Gelabert, 2012)

La incidencia de meningitis linfomatosa en LPSNC, suele ser asintomático, puede desencadenar dolor de cabeza, dolor de cuello o espalda y síntomas radicales; su incidencia es de aproximadamente el 8% cuando esta es valorada por resonancia magnética y del 42% cuando se determina por citología del líquido cefalorraquídeo, el linfoma primario leptomeníngeo ha sido observado en menos del 5-10% y el

linfoma primario del cordón espinal intramedular es aún más raro con menos de 50 casos reportados en la literatura. (Garcia Silvia, et al., 2013)

En un estudio retrospectivo de 248 pacientes inmunocompetentes en 19 centros oncológicos de Francia y Bélgica se encontró que el 33% de los casos debutaron con signos y síntomas secundarios al incremento de la presión intracraneal, 43% con alteraciones neuropsiquiátricas, déficits neurológicos focales en el 70%, 14% convulsiones y 4% con afección vítrea. (Veras, 2013)

Diagnóstico.

El grupo colaborativo internacional para el estudio del linfoma primario del SNC ha publicado un consenso con la finalidad de conocer los estudios básicos de diagnóstico requeridos en la evaluación del paciente con LPSNC. Los objetivos de la evaluación diagnóstica son el conocer la extensión de la enfermedad y confirmar que el linfoma se encuentre confinado al sistema nervioso central (Priscilla K. Brastianos, 2012).

El examen físico deberá de incluir una exploración neurológica exhaustiva, revisión ganglionar completa, y exploración testicular en los pacientes de sexo masculino, debido a que no existe una escala estándar para la evaluación neurológica es adecuado realizar un Mini- Mental Test (MMSE) el cual deberá ser monitorizado en forma seriada.

El examen oftalmológico se deberá de practicar con lámpara de hendidura la cual es necesaria para excluir afección a nervio óptico, retina o cavidad vítrea.

A menos que se encuentre contraindicado, se deberá de realizar una punción lumbar con evaluación del líquido cefalorraquídeo para el conteo celular, características bioquímicas, citología, citometría de flujo y en caso permisible, estudios genéticos con la finalidad de identificar re-arreglos en las cadenas pesadas de inmunoglobulinas.

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene una utilidad diagnóstica en sólo una minoría de pacientes con LPSNC. En la serie de casos más grande reportada, el compromiso leptomeníngeo concurrente fue detectable en sólo alrededor del 15% de pacientes, a pesar del uso del método sensible de PCR para detección de monoclonalidad de células B, además de la citomorfología convencional y resonancia magnética del LCR. El papel de nuevos parámetros de diagnóstico como la citometría de flujo multicolor de LCR y detección de luz de inmunoglobulina de cadenas libre o CXCL13 queda por establecer. Una reciente publicación sobre el análisis de diferentes niveles de microARN en el LCR discriminó LPSNC de los controles con enfermedad neuroinflamatoria y otros trastornos neurológicos con 95,7% de sensibilidad y 97% de especificidad. sin embargo, se requiere Validación de estos resultados (Korfel, 2012) (Schroers, 2010).

La Resonancia magnética contrastada es la modalidad de imagen más útil; sin embargo, los hallazgos inespecíficos no son infrecuentes. Estas lesiones se comportan hipointensas en secuencias T1 e isointensas en T2, respecto a la sustancia gris, aunque no es raro que adopten otros tipos de señal. Puede existir una lesión unifocal (60–70%) o multifocal (30–40%), principalmente si son lesiones ocupantes de espacio periventricular supratentorial, sin necrosis central y relativamente poco edema. El realce del contraste es intenso generalmente homogéneo, delimitando el contraste los márgenes del tumor, y separa el núcleo sólido del tejido edematoso adyacente que no se realza, pero en el 6% al 17% de los pacientes el realce es no homogéneo o falta (<2%). En pacientes inmunosuprimidos se observa con frecuencia un realce en forma de anillo de las lesiones en la resonancia magnética (Küker, 2005).

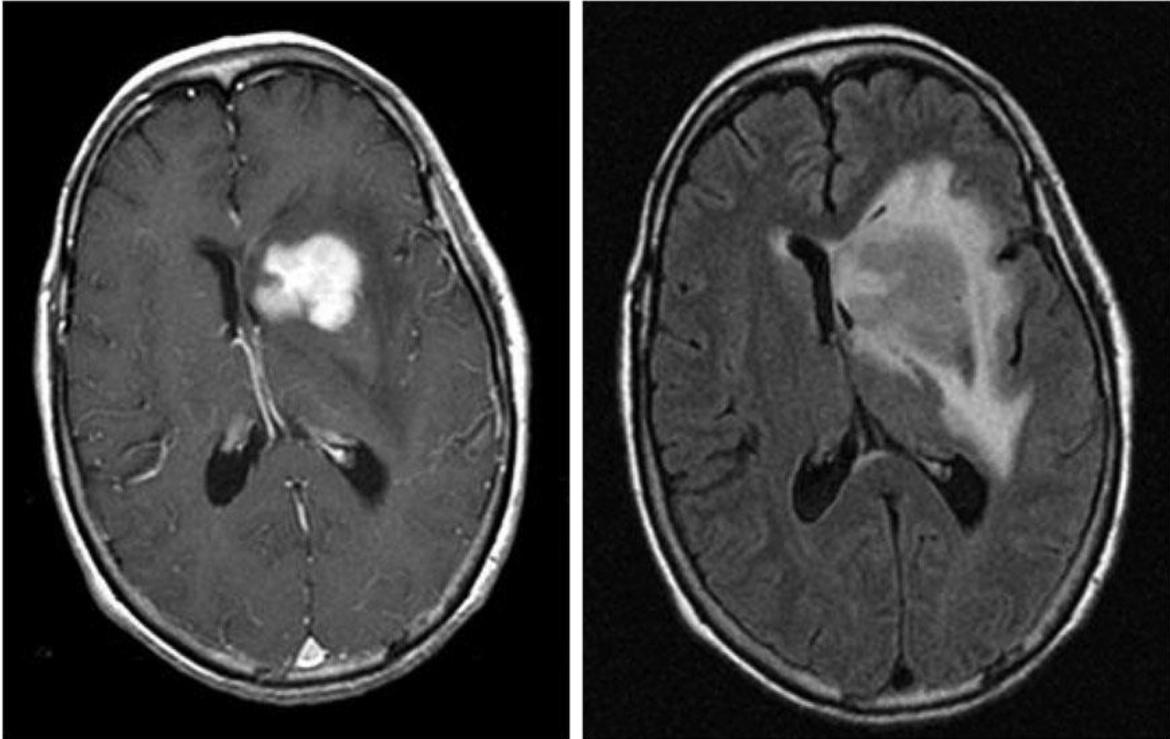


Imagen 1: Imágenes en resonancia magnética, corte axial de LPSNC(T1C/FLAIR)

Normalmente, los LPSNC muestran una restricción de difusión significativa debido a la densidad celular y parecen hipointensos en las imágenes ponderadas en T2 e iso / hipointenso en imágenes ponderadas en T1; regiones del cerebro con imágenes normales la morfología también suele estar involucrada.

En la espectroscopía por IRM se identifica una disminución de la concentración de N-acetilaspártato y una elevación de los niveles de lípidos, colina y el índice colina/creatinina (Zacharia TT, 2008).

La tomografía computarizada con medio de contraste en algunas ocasiones puede sustituir a la resonancia magnética, sobre todo en las situaciones en las cuales no se cuenta con este recurso (IRM) o se encuentre contraindicada. Se evidencian tumoraciones únicas o múltiples, redondeadas u ovaladas, bien delimitadas y habitualmente de carácter hiperdenso, rodeadas de una hipodensidad,

correspondiente a edema. 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 infratentorial. En el 75% de los casos se encuentra infiltración meníngea y es importante en estos casos diferenciarlos de los tumores primarios de meninges o de los linfomas de cráneo que posteriormente infiltran las meninges (Cellerier P, 1984) (Jack CR, 1988)

Debido a que la enfermedad extraneural ha sido reportada en un 3.9 a 12.5% de los pacientes con LPSNC, se deberá de practicar una tomografía de tórax, abdomen y pelvis, así como biopsia y aspirado de médula ósea con la finalidad de descartar enfermedad sistémica oculta.

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

El diagnóstico histopatológico puede verse obstaculizado por el tratamiento previo con glucocorticoides, porque el diagnóstico solo puede ser establecido en 50% a 85% de los pacientes bajo tratamiento y por tanto tales medicamentos deben evitarse antes de la cirugía siempre que sea posible. En casos de biopsia no concluyente después de pretratamiento con esteroides, se deben suspender los esteroides, el paciente debe ser monitorizado de cerca, y la biopsia debe ser repetido una vez que comienza el recrecimiento del tumor; o bien en caso de persistir realce tras contraste y una clínica rápidamente progresiva o amenaza para la vida del paciente, la biopsia no necesariamente debe retrasarse (Porter AB, 2008).

Diagnósticos diferenciales.

Como los síntomas neurológicos de LPSNC no son específicos a la enfermedad, el diagnóstico diferencial está determinado por un adecuado examen neurorradiológico. Dichos diagnósticos incluyen: tumores como gliomas y metástasis; infeccioso y lesiones no infecciosas, como tuberculomas y toxoplasmosis en individuos inmunodeprimidos; y sarcoidosis, vasculitis cerebral o esclerosis múltiple. Estas lesiones responden a los esteroides y pueden desaparecer por completo en la resonancia magnética después del tratamiento con esteroides.

Los diagnósticos diferenciales raros incluyen inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino sensible a los esteroides (CLIPPERS), lesiones histiocíticas con histiocitosis de células de Langerhans (HCL) y varios tipos de xantogranulomas no neoplásicos, y pueden representar un desafío diagnóstico debido a su rareza. (Korfel A, 2013)

Modelos pronósticos.

La identificación de marcadores pronósticos en LPSNC no únicamente permite una valoración más individualizada del paciente, al tiempo que favorece a los clínicos e investigadores desarrollar estrategias terapéuticas ajustadas al riesgo. Ciertos marcadores moleculares tienen importancia pronóstica. La delección en 6q se encuentra relacionada con una supervivencia más corta, mientras que la expresión de BCL – 6 con un pronóstico favorable.

Varias escalas clínicas pronósticas han sido propuestas para estratificar el riesgo de los pacientes con LPSNC. En un estudio retrospectivo de 338 pacientes con diagnóstico reciente de LPSNC, la edad y el estado funcional fueron las dos variables identificadas en el análisis multivariado con mayor impacto pronóstico, las cuales han sido reproducidas en algunos otros estudios. El modelo pronóstico Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), en base a los factores previamente descritos los pacientes fueron divididos en tres clases: Aquellos

menores de 50 años con escala funcional de Karnofsky (KPS) mayor de 70, mayores de 50 años con KPS mayor de 70 y pacientes mayores de 50 años con KPS menor de 70, al aplicar esta escala pronóstica en tres grandes estudios clínicos del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), se obtuvo una mediana de supervivencia en la clase 1 de 5.2 años (< de 50 años; KPS >70); para la clase 2 (KPS >70; edad > 50 años) de 2.1 años y de 0.8 años en la clase 3 (KPS < 70, edad > 50). (Abrey LE, 2006).

El grupo Internacional para el estudio del linfoma extranodal también ha desarrollado un sistema pronóstico de estadificación basado en la información obtenida de 378 pacientes con LPSNC tratados en 23 centros. Las 5 variables asociadas con pobre pronóstico fueron la edad mayor de 60 años, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) mayor a 1, aumento de concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, aumento del lactato de deshidrogenasa y afección de regiones profundas dentro del cerebro (ganglios basales, regiones periventriculares, cerebelo, mesencéfalo). Pacientes con 0 a 1 (bajo riesgo), 2 a 3 (riesgo intermedio), y 4 a 5 (alto riesgo) de esas variables obtuvieron una supervivencia global a 2 años del 80%, 48% y 15%, en forma respectiva. (Ferrerri AJ B. J., 2003)

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

Tratamiento.

El tratamiento del LPSNC ha evolucionado durante las últimas décadas, pero actualmente no existe un consenso uniforme sobre el régimen de tratamiento óptimo.

Los expertos en el campo coinciden en que el metotrexato en dosis altas (HD-MTX) es el pilar de la terapia multimodal, que incluye otros tratamientos agentes quimioterapéuticos con y sin radiación. Las controversias actuales incluyen el papel de la cirugía, el régimen de quimioterapia inicial óptimo, el papel de la radiación y el tratamiento del espacio del LCR. (Korfel A, 2013)

Cirugía.

La resección quirúrgica no se considera el estándar de atención en el tratamiento de LPSNC dado la naturaleza multifocal de este tumor. El LPSNC suele ser un tumor diseminado y de infiltración difusa, por lo que el papel de la cirugía generalmente se limita a obtener tejido tumoral para el diagnóstico patológico, idealmente mediante biopsia estereotáctica, y **la resección se desaconseja**. Este consenso se basa en el conocimiento existente de los patrones de crecimiento neuropatológico de LPSNC, en el análisis retrospectivo de pacientes operados se observa la recidiva temprana del tumor después de la resección sola y preocupaciones sobre la morbilidad neurológica postoperatoria. (Bellinzona, 2005)

Tal actitud ha sido cuestionada por un análisis secundario reciente de pacientes en el ensayo G-PCNSL-SG1, que mostró beneficios para la supervivencia general y sin progresión en pacientes con tumores resecados total o subtotalmente. La supervivencia, sin embargo, se perdió cuando se ajustó por el número de lesiones. El paradigma de no reseccionar nunca en LPSNC podría reconsiderarse, por tanto, si la resección parece segura en una única lesión de fácil acceso sin prácticamente riesgo de morbilidad perioperatoria. Este enfoque claramente no se aplica a lesiones infratentoriales, a lesiones múltiples o a lesiones con un margen tumoral mal definido en la resonancia magnética.

Puede haber un pequeño porcentaje de pacientes con grandes lesiones y síntomas agudos y signos de hernia cerebral que pueden beneficiarse de la reducción de volumen del tumor. Sin embargo, hasta la fecha la extensión de la resección no se ha establecido como un factor pronóstico en LPSNC. Aunque en un reporte se observó un posible beneficio de la resección total macroscópica en pacientes con LPSNC, esto fue un estudio retrospectivo, en el cual el análisis de subconjuntos probablemente fue confundido por sesgo de selección. En pacientes con Lesiones inusuales por resonancia magnética, el análisis de biopsias por impronta es una útil herramienta en la cirugía de tumores cerebrales para determinar si una resección adicional sería beneficiosa (por ejemplo, en un glioma). **Actualmente, el**

diagnóstico de LPSNC vía estereotáxica es el procedimiento de diagnóstico más aceptado en LPSNC. (Sarah Löw, 2018)

Un análisis de subgrupos del estudio más grande de LPSNC realizado hasta ahora indicó que la resección del tumor puede mejorar supervivencia libre de progresión en pacientes con lesiones de LPSNC. Sin embargo, la participación de estructuras cerebrales profundas es una contraindicación para la resección, se asocia con un peor pronóstico. Por tanto, no existe papel de la resección en el manejo de LPSNC infiltrantes. (Weller M, 2012)

Corticoesteroides

Los corticoesteroides pueden causar una rápida regresión del tumor y disminuyen el edema asociado a este. Sin embargo, si este se administra previo a la biopsia diagnóstica, la morfología celular puede modificarse y llevar a errores en el diagnóstico. Por esta razón, antes de la biopsia es preferible utilizar otros métodos como la administración de manitol, el cual puede ser utilizado para los pacientes sintomáticos con datos de aumento en la presión intracraneal. La respuesta inicial a los corticoesteroides predice una mejor respuesta al tratamiento. Un estudio retrospectivo reportó que la mediana de supervivencia en pacientes con diagnóstico reciente de LPSNC, que presentaron respuesta radiológica a los corticoesteroides fue de 117 meses comparado con 5.5 meses de los no respondedores. Sin embargo y de forma inevitable la gran mayoría de pacientes presenta recaída, aún posterior a una adecuada respuesta a los esteroides, necesitando la administración de otros tratamientos. (Mathew BS, 2006)

Radioterapia.

Hasta principios de la década de 1990, la radioterapia cerebral total (WBRT en inglés) por sí sola se consideraba un tratamiento primario estándar para el LPSNC. La actividad de este enfoque es alta en LPSNC, con una tasa de respuesta completa

de hasta el 90%. Sin embargo, el control de la enfermedad a largo plazo con WBRT solo es deficiente, con una mediana de supervivencia general de 12 a 16 meses y una supervivencia general a 2 años de 28 a 40%. La combinación de quimioterapia basada en altas dosis de metotrexato (HD – MTX por sus siglas en inglés) seguido de WBRT, se aplicó en muchos centros y se convirtió en la terapia estándar para LPSNC. (Korfel A, 2013)

Con quimioterapia y radioterapia combinadas en estudios de fase II se informaron tasas de respuesta completa de 69-87%, una mediana de supervivencia libre de progresión de más de 20 meses y supervivencia general a 2 años de 62 – 85%. La combinación de HD – MTX y WBRT, es potencialmente neurotóxico. Se produjo una disfunción cognitiva grave en todos los pacientes mayores de 60 años tratados con HD – MTX y MTX intraventricular, seguido de WBRT y citarabina sistémica en dosis altas. En casos extremos, esta disfunción condujo a una demencia con incontinencia y ataxia, dejando a los pacientes afectados dependientes de los cuidadores. En consecuencia, el papel de la WBRT en la terapia primaria del LPSNC se ha cuestionado cada vez más.

El papel de la radioterapia focal y la WBRT en dosis reducidas, con el objetivo de reducir la neurotoxicidad, no está claro debido a la falta de ensayos comparativos. Un pequeño estudio sugirió que la consolidación de la WBRT con dosis reducida (23,4 Gy), administrada después de la quimioterapia basada en HD – MTX y antes de la citarabina en dosis altas, no se asoció con un deterioro cognitivo estadísticamente significativo hasta 2 años después del tratamiento con control tumoral conservado. (Ferrerri, 2011)

Quimioterapia.

En contraste con el tratamiento estándar para el LDCBG sistémico, el tratamiento con CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) no posee ningún rol en el tratamiento del LPSNC, dado que no son capaces de cruzar la

barrera hematoencefálica. Series retrospectivas han reportado que el tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y doxorubicina sumado a metotrexato resultó en una mayor toxicidad sin beneficio en la supervivencia. Un estudio aleatorizado, falló en demostrar beneficio alguno para la supervivencia al realizar combinaciones de CHOP más radioterapia.

El tratamiento con metotrexato se ha convertido en la piedra angular ante cualquier régimen para el LPSNC. Las dosis altas de metotrexato administradas en forma sistémica como monoterapia son efectivas, concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo pueden ser obtenidas posteriores a la administración de dosis superiores a 3 g/m². (Glass J, 1996)

El consorcio para los nuevos abordajes en el tratamiento de tumores de sistema nervioso central (NABTT) realizó un estudio fase II de metotrexato como monoterapia a dosis de 8g/m² cada 2 a 4 semana en 25 pacientes con LPSNC de reciente diagnóstico. La tasa de respuesta completa fue de 52%, la mediana de supervivencia libre de progresión de 12.8 meses, y la supervivencia global de 55.4 meses. Doce pacientes experimentaron toxicidad hematológica e infecciosa grado 3 ó 4. La respuesta clínica reportada en este estudio fue comparable con los resultados obtenidos con otras combinaciones más tóxicas. Otros estudios de monoterapia con dosis altas de metotrexato han reportado resultados similares, y tasas bajas de neurotoxicidad. (Ferreri AJ R. M., 2009)

Numerosos estudios fase II han evaluado la adición de otros agentes citotóxicos al metotrexato. En un estudio aleatorizado fase II de 79 pacientes con diagnóstico reciente de LPSNC, la adición de Ara C (4 dosis de 2g/m² cada 3 semanas) a 4 ciclos de metotrexato a dosis de 3.5g/m² cada 3 semanas resultó en una alta tasa de respuestas radiológicas (tasa de respuesta completa = 46% en el brazo combinado contra 18% en metotrexato como monoterapia; P=.006 y una tendencia a mejorar la supervivencia (Supervivencia global a 3 años de 46% contra 32%; P=.07). La toxicidad fue generalmente limitada, pero se presentó más comúnmente en el brazo de terapia combinada, con tres muertes relacionadas a toxicidad (1

toxicidad hepática, 2 sepsis) y un fallecimiento en el brazo de metotrexato como monoterapia (toxicidad cardíaca). Dada la alta tasa de respuesta completa, y la tendencia hacia mejorar la supervivencia en el brazo combinado; la combinación de metotrexato y Ara-C se considera un régimen importante en primera línea para los pacientes con LPSNC de reciente diagnóstico, fuera de un estudio clínico.

Algunas otras combinaciones de quimioterapia han sido presentadas por Rubenstein y colaboradores (2010). Un total de 46 pacientes tratados con un régimen de inducción a base de metotrexato 8g/m² cada 2 semanas por 8 semanas, rituximab 375mg/m² semanal por 6 semanas y temozolamida 150 – 200 mg/m² los días 7 – 11 por 5 ciclos y en los pacientes con respuesta completa, se administró consolidación con Ara-C (2g/m² los días 1 – 4 más Etopósido 40mg/m² los días 1 – 4, con lo que se logró respuesta completa en el 63%, mediana de supervivencia libre de progresión de 2.3 años y una supervivencia global a 3 años del 67%. Con lo anteriormente descrito y debido a la ausencia de estudios fase III, se ha recomendado que el abordaje en el tratamiento de estos linfomas sea el de administrar regímenes con multiagentes que contengan metotrexato como primera línea en el tratamiento de LPSNC. La irradiación a cráneo se reservará para los casos en los cuales no es posible obtener respuestas completas a la quimioterapia, o para la enfermedad con progresión.

Varios grupos han evaluado el uso de la interrupción osmótica de la Barrera Hemato Encefálica (BHE) antes de la infusión intraarterial de quimioterapia basada en Metotrexato (MTX) para aumentar la administración del fármaco al tumor. En el análisis multiinstitucional más reciente de este enfoque, se informaron resultados comparables a los logrados con los tratamientos convencionales, con una supervivencia libre de progresión a 5 años del 31% y una supervivencia libre de progresión a los 7 años del 25%. Sin embargo, el procedimiento puede estar asociado con toxicidad aguda y actualmente solo está disponible en centros especializados. Aunque el tratamiento fue bastante bien tolerado, dentro los efectos secundarios mayormente reportados fueron convulsiones parciales benignas (9.2%), sin embargo, este procedimiento requiere de una experiencia institucional,

y hasta el momento es poco probable que se convierta en un estándar de tratamiento (Angelov, 2009).

Quimioterapia intraventricular e intratecal.

Como las células tumorales tienden a diseminarse en las leptomeníngeas en el LPSNC, la quimioterapia intratecal e intraventricular es un enfoque lógico para el tratamiento. Además, las concentraciones citotóxicas de MTX pueden mantenerse dentro del LCR mediante la aplicación repetida a través de un reservorio de Ommaya, en contraste con la concentración citotóxica en el LCR de vida razonablemente breve durante 24 a 72 h después de la aplicación intravenosa de HD – MTX. Aplicación repetida de MTX intraventricular o intratecal, por lo tanto, se han convertido en parte de varios protocolos. En particular, los resultados alentadores de la combinación de quimioterapia sistémica intensiva con tratamiento intraventricular a través de un reservorio de Ommaya no pudieron reproducirse en un segundo ensayo que utilizó el mismo régimen sin tratamiento intraventricular. Como los pacientes de los dos estudios tenían una distribución similar de factores pronósticos, los investigadores postularon un beneficio del tratamiento intraventricular en el LPSNC. Por el contrario, no se ha demostrado ningún beneficio del tratamiento intratecal en análisis retrospectivos, aunque los estudios incluidos tenían regímenes menos intensivos que en el protocolo de Bonn, y la instilación de quimioterapia se realizó principalmente mediante punción lumbar. (Bleyer, 1978).

El protocolo de Bonn es un régimen intensivo de solo quimioterapia para el tratamiento del linfoma primario del SNC que implica la administración intravenosa secuencial de dosis altas de metotrexato (MTX), vincristina, dexametasona e ifosfamida o ciclofosfamida, seguida de dosis altas de citarabina, vindesina y dexametasona. Todos los cursos se combinan con quimioterapia intraventricular (a través de un reservorio Ommaya) con MTX, citarabina y prednisolona. En un estudio de fase II de este protocolo, la mediana de supervivencia libre de eventos fue de 21 meses y la supervivencia general fue de 50 meses en todos los pacientes. En pacientes menores de 60 años (n = 30), la mediana del tiempo hasta el fracaso del

tratamiento fue de 47 meses y la mediana de supervivencia general no se alcanzó con una mediana de seguimiento de 100 meses. Estos resultados representan los mejores reportados en pacientes más jóvenes con LPSNC. Además, este es el único régimen probado en un ensayo formal que no se asoció con toxicidad tardía del SNC, según lo evaluado mediante pruebas neuropsicométricas y evaluación de la calidad de vida. Sin embargo, debido al riesgo de infección a través del reservorio de Ommaya, este enfoque no se utiliza ampliamente en la práctica clínica. (Pels, 2003).

Actualmente, debido a pruebas insuficientes, la quimioterapia del LCR no se incluye en la mayoría de los protocolos de tratamiento para el LPSNC. Sin embargo, la posibilidad de que la terapia con LCR pueda ser ventajosa ha ganado cierto interés tras la observación de que el rituximab intraventricular), solo o en combinación con MTX, se asoció con una respuesta tanto de la enfermedad meníngea como intraparenquimatosa en pacientes con SNC recurrente o linfoma intraocular. (Rubenstein, 2007).

Dosis altas de quimioterapia con rescate de células madre.

La quimioterapia de dosis alta con trasplante autólogo de células madre (HD-ASCT) se utiliza en enfermedades malignas para destruir más células malignas de las que sería posible con la quimioterapia "convencional" (dosis estándar). Como dosis tan altas de quimioterapia también destruyen las células madre sanguíneas, las células madre del paciente se recolectan (a través de leuceféresis de sangre periférica) antes de la quimioterapia, se congelan para su almacenamiento y se vuelven a infundir por vía intravenosa en el paciente para restaurar la producción de células sanguíneas después de la quimioterapia de dosis alta. La razón fundamental para utilizar HD-ASCT en LPSNC es permitir dosis máximas tolerables de citoestáticos, con el fin de alcanzar concentraciones terapéuticas de fármacos en el SNC, un sitio que está protegido de la quimioterapia intravenosa por la barrera hematoencefálica y sangre – LCR, y para superar la resistencia potencial a los medicamentos.

Illerhaus y colaboradores (2016) diseñaron un estudio fase II de pacientes con LPSNC sometidos a tratamiento secuencial con metotrexato sistémico (8g/m² x 3), Ara-C (3g/m² x 2 dosis) y tiotepa (40mg/m²) seguido con altas dosis de quimioterapia más trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (HCT/ASCT) y dosis hiperfraccionadas de irradiación a holocráneo. De 23 pacientes que recibieron HCT/ASCT, 15 obtuvieron respuesta completa y de los 21 pacientes tratados con irradiación, el 100% logro una respuesta completa. La supervivencia global a 5 años fue del 69% para todos los pacientes, y del 87% para el grupo de pacientes que recibió HCT/ASCT. Sin embargo, el 24% de los pacientes irradiados desarrollo leucoencefalopatía.

Monitoreo de la respuesta al tratamiento

Aunque existen numerosos estudios fase II en LPSNC, los criterios de repuesta no han sido estandarizados entre los diferentes estudios. Por esta razón, el grupo colaborativo internacional para el tratamiento del LPSNC (IPCG) creo guías con la finalidad de estandarizar el monitoreo para la respuesta en el tratamiento en los estudios clínicos (Tabla 1). Los criterios de respuesta toman en consideración las imágenes, dosis de esteroide, citología del líquido cefalorraquídeo y examinación oftalmológica. Al término de la terapia el IPCG recomienda valorar al paciente cada 3 meses durante los primeros 2 años, posteriormente cada 6 meses por tres años y cada 12 meses por los siguientes 5 años, al momento de la visita de seguimiento se recomienda realizar examen físico e interrogatorio (incluya mini mental test) y resonancia magnética. (Lauren E. Abrey, 2005).

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

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

Activar Windows

Tratamiento de pacientes ancianos:

Aunque aproximadamente el 50% de los pacientes con LPSNC son mayores de 65 años, esta población continúa siendo pobremente estudiada. Minimizar la toxicidad en el anciano es particularmente desafiante y el obtener terapias subóptimas continúa siendo el mayor problema. El registro de vigilancia, epidemiología y de resultados finales de sus siglas en inglés (SEER), de pacientes con cáncer, reporto que el 80% de los mayores de 65 años con diagnóstico reciente de LPSNC recibió algún tipo de tratamiento. De los cuales el 36% fue con radioterapia (monoterapia), y en un 22% la quimioterapia fue el tratamiento de elección.

El uso de monoterapia a base de radiación incrementa con la edad; de un estudio prospectivo en donde se evaluó la dosis de 40 Gy más un boost de 20-Gy, se observó una mediana de supervivencia en 7.6 meses, concluyendo que la radioterapia sola probablemente es inefectiva. Múltiples estudios han reportado que los pacientes ancianos pueden tolerar esquemas a base de metotrexato con una tasa de respuesta adecuada y mínima neurotoxicidad.

En una serie retrospectiva de 174 pacientes ancianos tratados en una sola institución, el 96.5% fue sometido a tratamiento, de los cuales el 83% recibió quimioterapia a base de metotrexato. Con una mediana en supervivencia global de 25 meses; únicamente el 20% de los pacientes se mantuvo con vida durante más de 3 años. La neurotoxicidad relacionada al tratamiento fue mayor en aquellos pacientes que recibieron irradiación a holocráneo. Algunos otros estudios también han confirmado la alta tasa de leucoencefalopatía asociada al tratamiento combinado en pacientes ancianos, lo que ha llevado a los investigadores a explorar protocolos de tratamiento en donde la piedra angular sea el uso de metotrexato.

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

Dado que cada paciente requiere una valoración cuidadosa y que el beneficio es mayor al riesgo; se considera a los pacientes ancianos candidatos al tratamiento con quimioterapia; dejando fuera a la radioterapia como primera línea de tratamiento. (Siegal T, 2019).

Terapia de salvamento:

Muchos pacientes con LPSNC eventualmente progresan o recaen, requiriendo alguna terapia de salvamento. Hasta el momento no existe un tratamiento estándar en este escenario clínico, y el pronóstico es por mucho peor, con una supervivencia en el orden de meses. Escasos estudios prospectivos han sido publicados en esta área. Dentro de las drogas que manifiestan actividad anti-linfoma y que se han utilizado con esta indicación se encuentra al topotecan, temozolamida, rituximab,

además de combinaciones a base de rituximab y temozolamida; procarbazona, lomustina y vincristina.

La reinducción con metotrexato, en pacientes que habían logrado una respuesta completa puede ser efectiva. La radioterapia también puede ser considerada como opción de tratamiento, sobre todo en el grupo de pacientes que no han sido expuestos, con lo que se ha logrado una tasa de respuesta en el 74% al 79% de los pacientes y la supervivencia global estimada ha sido de 10.9 a 16 meses, cuando su indicación es salvamento.

La quimioterapia a dosis seguido de rescate con células progenitoras hematopoyéticas también posee actividad en este grupo de pacientes. Soussain y colaboradores, realizaron un estudio en 43 pacientes con LPSNC recurrente o refractario, a los cuales indujeron con Ara-C y Etopósido seguido de tiotepa, busulfan, ciclofosfamida y rescate con células progenitoras hematopoyéticas. Con lo que se obtuvo una supervivencia global media de 18 meses y 58.6 meses en los que se realizó trasplante autólogo de células madre. Cinco pacientes experimentaron neurotoxicidad moderada a grave, uno de ellos se complicó con el fallecimiento. Con lo que se ha concluido que la terapia de salvamento deberá ser administrada una vez valorado el estado funcional de los pacientes, sus comorbilidades y estado neurológico además del conocimiento sobre el uso de regímenes previos, ello con la finalidad de mejorar la respuesta al tratamiento. (Korfel A, 2013).

Diseño metodológico.

Tipo de estudio:

De acuerdo con el método de investigación el presente estudio es observacional y según el nivel inicial de profundidad del conocimiento es descriptivo (Piura, 2012). De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el presente estudio es longitudinal, prospectivo y dinámico en el que se determinó la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central en el Hospital Antonio Lenín Fonseca Martínez.

Área de estudio:

Servicio nacional de Neurocirugía del hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo enero 2018 a diciembre 2021.

Población de estudio:

Se encuentra representada por aquellos pacientes con reporte histológico de Linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC). El total de pacientes fue de 13 pacientes.

Unidad de análisis:

Pacientes diagnosticados con linfoma primario del sistema nervioso central que recibieron tratamiento con cirugía, quimioterapia, radioterapia o terapia combinada.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histológico de Linfoma primario de SNC
- Estudios de extensión donde se evidencie enfermedad confinada a SNC
- Haber sido intervenido quirúrgicamente y luego ser derivado a terapia adyuvante (quimioterapia/ radioterapia).

Criterios de exclusión:

- Linfoma metastásico
- Paciente VIH positivo.

Consideraciones éticas:

Puesto que no se intentó cambiar una conducta médica, sino tomar los datos del expediente clínico, interrogatorio mediante una consulta médica o llamada telefónica para saber el estado del paciente; se considera como una investigación sin riesgo, por tanto, el consentimiento informado se obtuvo sin formularse por escrito, por lo que se tomó como base el consentimiento informado firmado por el paciente antes de iniciar el tratamiento. Como toda investigación médica, prevaleció el criterio del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los pacientes de acuerdo con la Ley General de Salud.

Matriz de Operacionalización de Variables (MOVI)

Objetivo general:

Establecer la evolución clínica de pacientes con diagnóstico de linfomas primarios de sistema nervioso central, sometidos a resección quirúrgica más terapia adyuvante en el periodo enero 2018 a diciembre 2021.

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Subvariables, o Dimensiones	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes			Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
				Ficha	Encuesta	Entrevista		
<u>Objetivo Especifico 1.</u> <u>Identificar</u> las características sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de linfomas primario de sistema nervioso central.	Características sociodemográficas de pacientes del estudio	1. 1. Edad	1.1.1 Tiempo de vida expresado en año	X			Cuantitativa continua	
		1.2. sexo	1.2.1 Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	X			Dicotómica	0 masculino 1 femenino
		1.3. Procedencia	1.3.1 Región geográfica de donde proviene el paciente	X			Dicotómica	0 Urbano 1 rural
		1.4 Comorbilidades	1.4.1 Coexistencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo Percepción del problema de salud	X			Dicotómica	0 Si 1 No
		1.5 Escolaridad	1.5.1 Último año académico aprobado.	x			Categoría	0 Analfabeto 1 primaria 2 Secundaria 3 Universitaria



<u>Objetivo específico 2.</u> Establecer la presentación clínica del paciente con linfoma primario del sistema nervioso central y su estado funcional prequirúrgico.	Cuadro clínico al momento de ingreso del paciente, así como su estado funcional pre y postquirúrgico del paciente diagnosticado con linfoma primario del sistema nervioso central.	2.1 Inicio de la sintomatología	2.1.1 Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento en que consulta.			X	Dicotómica	0 menor de 1 año 1 mayor de 1 año
		2.2 Síntomas B	2.2.1 Síntomas sistémicos de fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso.			X	Dicotómica	0 Si 1 NO
		2.3 Sintomatología debutante	2.3.1 Síntoma que lo hace buscar atención médica por su patología.			X	Nominal	
		2.4. LDH al ingreso	2.4.1 Cifra sérica de LDH al diagnóstico expresada en UI/L.	X			Dicotómica	0 mayor de 213 1 entre 119 - 213
		2.5 Karnofsky inicial	2.5.1 Escala para medir capacidades de realizar actividades en un paciente oncológico	X			Dicotómica	
		2.6 ECOG	2.6.1 Forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente oncológico.	X			Categoría	0 ECOG 0 1 ECOG 1 2 ECOG 2 3 ECOG 3 4 ECOG 4 5 ECOG 5
		2.7 Complicaciones postquirúrgicas	2.7.1 Conjunto de eventos posquirúrgicos que ponen en riesgo una función o la vida	X			Dicotómica	0 Si 1 No



<u>Objetivo específico 3.</u> Correlacionar los Factores prequirúrgicos anatómicos radiológicos con el grado de resección alcanzado durante la intervención quirúrgica	Características radiológicas del tumor antes del procedimiento quirúrgico, así como su grado de resección	3.1 Localización del tumor	3.1.1 ubicación anatómica de la lesión ocupativa en el sistema nervioso central.	X			Nominal	
		3.2 Número de lesiones	3.2.1 Cantidad de lesiones en diferentes localizaciones dentro del sistema nervioso central.	X			Categoría	0 1 1 2 2 3 3 Mayor de 3
		3.3 Tamaño de la lesión	3.3.1 Medición en cm de la lesión en relación con el plano Axial.	X			Dicotómica	0 menor de 5 cm 1 mayor de 5 cm
		3.4 Grado de resección	3.4.1 Cantidad de tumor removido durante el procedimiento quirúrgico en relación con la lesión inicial.	X			Categoría	0. Resección subtotal 1. Resección casi total 2. Resección total
		3.5 Anatomía patológica	3.5.1 Correlación histológica – patológica con el grado de malignidad con respecto al espécimen anatómico	X			Nominal	



<u>Objetivo específico 4.</u> Describir la terapia adyuvante y el tiempo de inicio de esta como factor pronóstico de la respuesta al tratamiento.	Tratamiento adyuvante que recibe cada paciente posterior al procedimiento quirúrgico.	4.1 Tratamiento adyuvante	4.1.1 Modalidad de tratamiento utilizado con intención curativa, ya sea quimioterapia, radioterapia o bien terapia combinada.	X			Categoría	0 Quimio 1 Radio 2 Combinada 3 Ninguna
		4.2 Tiempo de inicio de terapia adyuvante	4.2.1 Tiempo transcurrido desde la resección tumoral y el inicio de tratamiento adyuvante	X			Dicotómica	1 menos de 3 meses 2 mayor de 3 meses
		4.3 Respuesta tratamiento	4.3.1 Criterios establecidos por el grupo colaborativo internacional para el tratamiento de LPSNC	X			Categoría	0 Respuesta completa 1 Respuesta parcial 2 Enfermedad estable 3 Progresión de la enfermedad



<p><u>Objetivo específico 5.</u></p> <p>Determinar la tasa de supervivencia global posterior al diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central y según edad, Karnofsky, subtipo histológico y modelo pronóstico.</p>	<p>Tiempo de vida una vez que el paciente recibe tratamiento una vez diagnosticado como linfoma primario del sistema nervioso central.</p>	<p>5.1 Tiempo de vida posterior a ser diagnosticado con linfoma primario del sistema nervioso central</p>	<p>5.1 Cantidad en meses del tiempo que tiene el paciente después de su diagnóstico</p>			<p>X</p>	<p>Numeral</p>	
--	--	---	---	--	--	----------	----------------	--



Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos e información:

La información se obtuvo en una ficha (Ver anexo 1) que contienen las variables, que permiten dar cumplimiento a los objetivos. La fuente de información es mixta primaria por la entrevista telefónica con los pacientes o familiares, así como secundaria por la información que se recolectó a través de revisión de expedientes clínicos de los pacientes que fueron diagnosticados con linfoma primario del sistema nervioso central que recibieron tratamiento con intención curativa que cumplieron con los criterios de inclusión.

Procedimientos para la recolección de Datos e Información:

Para la obtención de datos generales relacionados con las características sociodemográficas, sintomatología debutante, características radiológicas, exámenes de laboratorio, se realizó la revisión de expedientes clínicos los cuales se solicitaron a través de una carta permiso dirigida al subdirector docente, Dr. John Cajina Doña, quien dio la autorización de búsqueda en el archivo clínico por parte del departamento de estadística de los expedientes de pacientes diagnosticados con linfoma primario del sistema nervioso central.

Para los resultados del tratamiento con cirugía, quimioterapia y radioterapia, se utilizó la técnica de revisión documental de los expedientes clínicos, cabe mencionar que en el servicio de neurocirugía como parte del protocolo de atención al paciente oncológico se realizan sesiones interdisciplinarias entre los servicios de patología, neuroradiología, oncología médica, radiooncología y neurocirugía, donde se discute cada caso de manera individualizada y se llega a un consenso para referir al paciente a la terapia adyuvante que seguirá una vez diagnosticado, por lo que se llena una ficha oncológica (Ver Anexo 2), misma que sirve para referir a los pacientes a quimioterapia y radioterapia, esto facilitó la obtención de la información en los expedientes clínicos; una vez realizada la revisión del expediente se realizó una entrevista vía telefónica con el fin de obtener información de las terapias

adyuvantes recibidas y su estado de salud utilizando como instrumento el formulario destinado a ese fin. (Ver anexo 1).

Control de sesgos:

Los principales sesgos que se controlaron en este estudio son de selección, de información y de los entrevistadores.

- De selección: se controló mediante los criterios de inclusión y exclusión del estudio.
- De información: se disminuyó con la ayuda brindada por el equipo de médicos residentes y médicos de base con el llenado adecuado de la ficha oncológica que se dispone en el servicio como parte del protocolo de atención de los pacientes que son sometidos a terapias adyuvantes sesionados por la comisión neurooncológica los viernes de cada semana en el Hospital Escuela Lenin Fonseca Martínez, esto permitió que los expedientes tuvieran la información necesaria para el llenado de la ficha. Además se realizó entrevista con los pacientes vía telefónica una vez revisados los expedientes; donde se les preguntó de forma clara, su tratamiento recibido en las unidades: Hospital Roberto Calderón y Hospital de radioterapia Nora Astorga localizados en la ciudad de Managua, así como el desarrollo de sus actividades cotidianas para conocer su estado funcional, mismo que estaba reflejado en las consultas de seguimiento. Solamente el autor del estudio se encargó de recopilar los datos, de esta manera se evitó los sesgos introducidos por otros entrevistadores ajenos al estudio.

Plan de análisis estadístico de los datos:

Los datos que se recolectaron fueron introducidos en la base de datos previamente creada. Una vez verificada la calidad de los datos registrados, se realizaron los análisis estadísticos pertinentes haciendo uso del software estadístico IBM® SPSS® versión 20 para Windows. De acuerdo con la naturaleza de cada una de las

variables (cualitativas y cuantitativas) y guiados por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos, se realizaron los análisis descriptivos correspondientes a las variables nominales y/o numéricas. Los resultados se presentaron en frecuencias absolutas y relativas mediante tablas.

Se aplicó la prueba exacta de Fisher (con significancia estadística si el valor de $p < 0.05$) para establecer la relación estadística entre variables categóricas. Con la finalidad de determinar la sobrevida de los pacientes se utilizó el análisis de Kaplan – Meier y se presentan por medio de gráficos de sobrevivencia. Al comparar la sobrevivencia entre dos poblaciones se aplicó la prueba de Log Rank o Tarone-Ware considerándose significativa si el valor de $p < 0.05$.

Resultados.

El presente estudio incluyó un total de 13 pacientes que fueron diagnosticados histopatológicamente con Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central sometidos a resección quirúrgica más terapia adyuvante en el hospital Antonio Lenín Fonseca Martínez.

El 69.2% de los pacientes fue del sexo femenino, 53% eran menores de 50 años y el 76.3% de procedencia urbana. El 46.2% de los pacientes han cursado la secundaria, solo un 30.2% de los casos presentaba alguna comorbilidad como hipertensión arterial y asma bronquial. (Ver tabla 1)

Tabla N° 1. Datos sociodemográficos de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central.

		n	%
Sexo	Masculino	4	30,8
	Femenino	9	69,2
	Total	13	100
Edad	Menor de 50 años	7	53.8
	Mayor de 50 años	6	46.2
	Total	13	100
Procedencia	Urbano	10	76.9
	Rural	3	23.1
	Total	13	100
Escolaridad	Analfabeta	1	7.7
	Primaria	4	30.8
	Secundaria	6	46.2
	Universitaria	2	15.4
	Total	13	100
Comorbilidad	Si	4	30.8
	No	9	69.2
	Total	13	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En el 92.3% de los casos los pacientes tuvieron un inicio de sintomatología en menos de un año, equivalente a 12 pacientes del estudio. Ninguno de ellos presentó sintomatología B. Como síntoma debutante los pacientes tuvieron en igual frecuencia de presentación la cefalea y el déficit motor en un 30.8%. La alteración de LDH en los pacientes ingresados con el diagnóstico de linfoma se presentó en 69.2%. de acuerdo con el estado funcional dado por la escala de Karnofsky el 61.8% de los pacientes tenían una puntuación mayor del 70%. Una vez que los pacientes fueron sometidos a procedimientos de acuerdo con el ECOG un 30.8% de los casos tuvo un desenlace fatal. Y otro porcentaje igual quedaron con algún grado de discapacidad severa que requirió del cuidado permanente. (Ver tabla 2)

Tabla N° 2. Evolución clínica y estado funcional prequirúrgico de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central.

		Frecuencia	%
Inicio de los síntomas	Menor de 1 año	12	92.3
	Mayor de 1 año	1	7.7
Síntomas B	No	13	100
Sintomatología inicial	Cefalea	4	30.8
	Convulsiones	2	15.4
	Déficit motor	4	30.8
	Crecimiento ocular	3	23.1
LDH alterada	Si	9	69.2
	No	4	30.8
Karnofsky al ingreso	Mayor de 70 puntos	8	61.5
	Menor de 70 puntos	5	38.5
ECOG	ECOG 0	2	15.4
	ECOG 1	1	7.7
	ECOG 2	2	15.4
	ECOG 3	2	15.4
	ECOG 4	2	15.4
	ECOG 5	4	30.8
	Total	13	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En relación con la localización del tumor con el grado de resección se encontró que el 61,5% de los casos se le realizó una resección subtotal, en el 7.7% de resección casi total, y un 30,8% con resección total. De acuerdo con la prueba exacta de Fisher no se encontró significancia. (Ver tabla 3)

Tabla N° 3. Relación de la localización del tumor con el grado de resección del LPSNC.

Localización tumoral	Grado de resección						Total		p ^a
	Resección subtotal		Resección casi total		Resección total				
	n	%	n	%	N	%	n	%	
Parietal	1	33.3	-	-	2	66.7	3	100	0.053
Frontal	2	66.7	-	-	1	33.7	3	100	
Temporal	-	-	1	100	-	-	1	100	
Ángulo ponto-cerebeloso	-	-	-	-	1	100	1	100	
Dorsal	3	100	-	-	-	-	3	100	
Intraocular	2	100	-	-	-	-	2	100	
Total	8	61.5	1	7.7	4	30.8	13	100	

^a Prueba exacta de Fisher

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Respecto al tamaño de las lesiones y su relación con el grado de resección del LPSNC, no se encontró relación estadística dado que el valor de $p = 0.21$. Al 75% de los pacientes con lesiones con tamaño menor a 5 centímetros se les realizó resección subtotal y al 60% de los que tenía lesiones mayores de 5 centímetros se les hizo resección total. (Ver tabla 4)

Tabla N° 4 Relación del tamaño de la lesión con el grado de resección del LPSNC.

Tamaño de las lesiones	Grado de resección						Total		p ^a
	Resección subtotal		Resección casi total		Resección total				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Menor de 5 cm	6	75	1	12.5	1	12.5	8	100	0.21
Mayor de 5 cm	2	40	-	-	3	60	5	100	
Total	8	61.5	1	7.7	4	30.8	13	100	

^a Prueba exacta de Fisher

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Con relación al tamaño de las lesiones y grado de resección realizada, podemos observar que solamente un paciente presentó lesiones múltiples y se le realizó una resección total. Los restantes 12 pacientes presentaron lesión única, realizándose resección subtotal en el 66.7%, resección casi total 8.3% y resección total en el 25%. No se encontró relación estadísticamente significativa ya que el valor de p es mayor de 0.05. (Ver tabla 5)

Tabla N° 5 Relación entre el número de lesiones y el grado de resección del LPSNC.

Número de las lesiones	Grado de resección						Total		p ^a
	Resección subtotal		Resección casi total		Resección total				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Única	8	66.7	1	8.3	3	25	12	100	0.21
Múltiples	-	-	-	-	1	100	1	100	
Total	8	61.7	1	7.7	4	30.8	13	100	

^a Prueba exacta de Fisher

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En relación con la respuesta al tratamiento según los criterios de IPCG, tomando en consideración el tiempo de inicio de la terapia, se puede observar que hay 8 pacientes que iniciaron terapia en menos de 3 meses y recibieron terapia combinada, 2 (25%) de ellos tuvieron respuesta completa, 2 (25%) se clasificaron como enfermedad estable y 4 (50%) mostraron progresión de la enfermedad. Por otro lado, 5 pacientes iniciaron terapia después de los 3 meses, 1 recibió quimioterapia y mostró progresión de la enfermedad, al igual que el paciente que solo recibió radioterapia. De los 3 que recibieron terapia combinada, 2 (67%) se clasificaron como enfermedad estable y 1 (33%) mostró progresión de la enfermedad. No se encontró relación estadística. (Ver tabla 6)

Tabla N° 6. Tiempo de inicio de la terapia adyuvante como factor pronóstico de la respuesta al tratamiento.

Tiempo en que inicia la terapia	Tipo de terapia/IPCG									
	Quimioterapia		Radioterapia		Terapia combinada					
	Progresión de la enfermedad		Progresión de la enfermedad		Respuesta completa		Enfermedad estable		Progresión de la enfermedad	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Menos de 3 meses	-	-	-	-	2	25	2	25	4	50
Mayor a 3 meses	1	100	1	100	-	-	2	67	1	33

Prueba exacta de Fisher ($p=0.73$)

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Seguimiento y sobrevida

En relación con los meses de seguimiento podemos notar que al 50% de los pacientes se les dio un seguimiento de 12 meses y al 75% que se encuentran entre el valor de la mediana y el cuartil 3 se les siguió por 24 meses.

	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Mediana	Cuartil 3
Meses	2	44	6.50	12	24

Los análisis de sobrevida se realizaron utilizando el modelo de Kaplan-Meier.

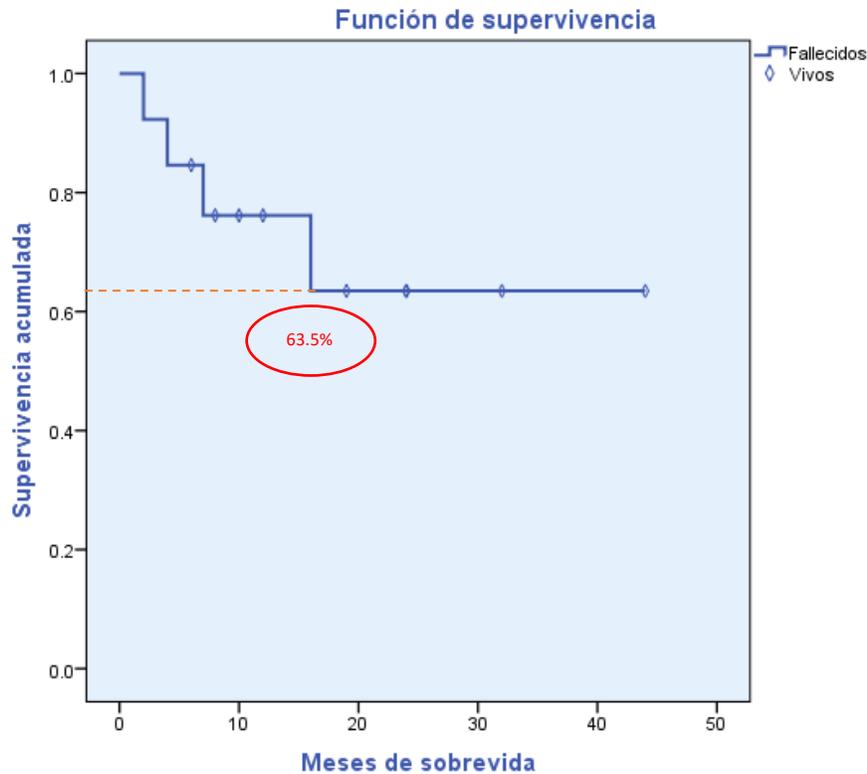
La sobrevida global de los pacientes después del segundo mes fue de 92 %, después del cuarto mes fue de 84.6%, luego del séptimo era de 76.2 % y después del último deceso a los 16 meses fue de 63.5%. (Ver tabla 7 y gráfico 1)

Tabla N°7. Sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma primario de sistema nervioso central. Hospital Lenin Fonseca. Enero 2018 – diciembre 2021.

N° de identificación	Mes de seguimiento	Condición	Sobrevivencia en el tiempo (%)
7	2	Fallecido	92.3
11	4	Fallecido	84.6
12	6	Vivo	-
13	7	Fallecido	76.2
5	8	Vivo	-
10	10	Vivo	-
6	12	Vivo	-
3	16	Fallecido	63.5
2	19	Vivo	-
1	24	Vivo	-
8	24	Vivo	-
9	32	Vivo	-
4	44	Vivo	-

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfico 1. Análisis de supervivencia global de Kaplan-Meier de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central.



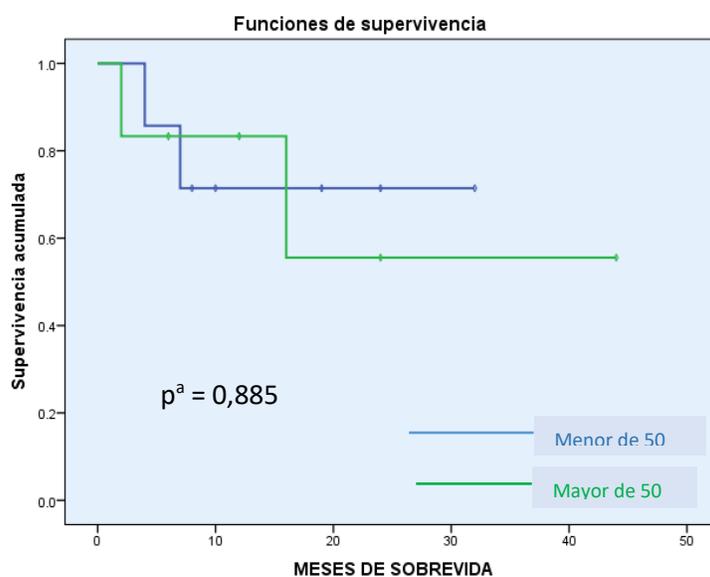
Tomando como variable de interés los pacientes que fallecieron antes de finalizar el periodo de seguimiento y la edad como variable que puede influir en los eventos de interés se obtuvo: las edades mayores o iguales a los 50 años presentan la curva de supervivencia que decrece más rápida con relación a los menores de 50 años alcanzando un índice de supervivencia 55.6% a los 16 meses. Así mismo, se puede observar que para los menores de 50 años la supervivencia fue de 71.4%. No se encontró significancia estadística entre la supervivencia de los pacientes de acuerdo con la edad. ($p = 0.885$). (Ver tabla 8 y gráfico 2)

Tabla N° 8. Análisis de supervivencia de Kaplan Meyer según la edad de los pacientes.

Tabla de supervivencia				
Edad	Meses	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo	
			Estimación	
Menor de 50	1	4	Fallecido	85.7%
	2	7	Fallecido	71.4%
	3	8	Vivo	
	4	10	Vivo	
	5	19	Vivo	
	6	24	Vivo	
	7	32	Vivo	
Mayor de 50	1	2	Fallecido	83%
	2	6	Vivo	
	3	12	Vivo	
	4	16	Fallecido	55.6%
	5	24	Vivo	
	6	44	Vivo	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico N° 2. Supervivencia de los pacientes con LPSNC según la edad.



^aTarone Ware

Fuente Ficha de recolección de datos.

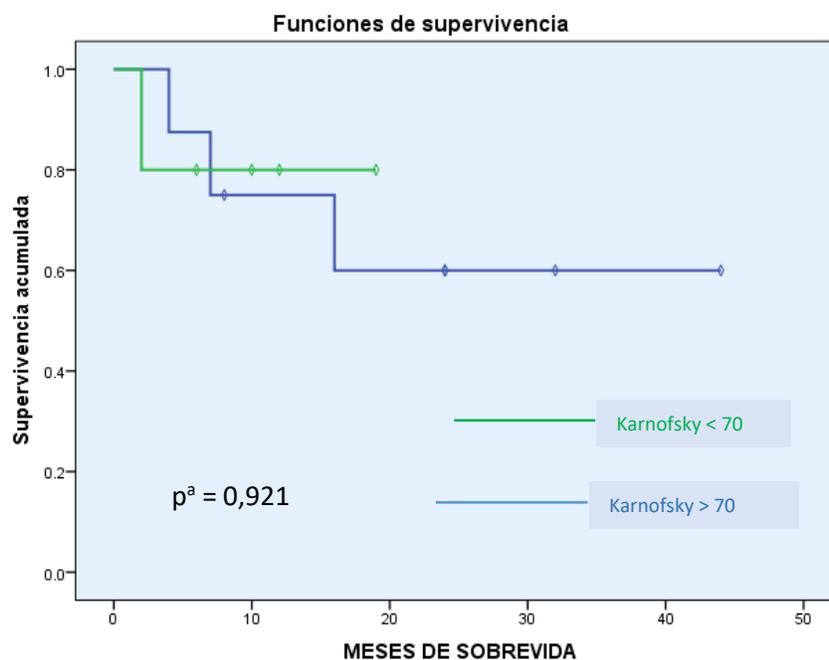
Tomando como variable de interés los pacientes que fallecieron antes de finalizar el periodo de seguimiento y el estado funcional como variable que puede influir en los eventos de interés, podemos observar que los pacientes con Karnofsky menor de 70 puntos tiene una sobrevivida de hasta 80%, a diferencia de los pacientes con un Karnofsky mayor de 70 puntos en los que se disminuye hasta el 60% después de los 16 meses. No se encontró significancia estadística entre la sobrevivencia de los pacientes de acuerdo con su estado funcional. ($p = 0.921$). (Ver tabla 9 y gráfico 3)

Tabla N° 9. Análisis de sobrevivencia de Kaplan Meyer según el estado funcional posterior a las terapias adyuvantes.

Estado funcional	Meses		Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo
				Estimación
Karnofsky mayor 70	1	4	Fallecido	87.5%
	2	7	Fallecido	75%
	3	8	Vivo	.
	4	16	Fallecido	60%
	5	24	Vivo	.
	6	24	Vivo	.
	7	32	Vivo	.
	8	44	Vivo	.
Karnofsky menor 70	1	2	Fallecido	80%
	2	6	Vivo	.
	3	10	Vivo	.
	4	12	Vivo	.
	5	19	Vivo	.

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfico N°3. Análisis de supervivencia de Kaplan Meyer según el estado funcional posterior a las terapias adyuvantes.



^a Tarone Ware

Fuente: Ficha de recolección de datos

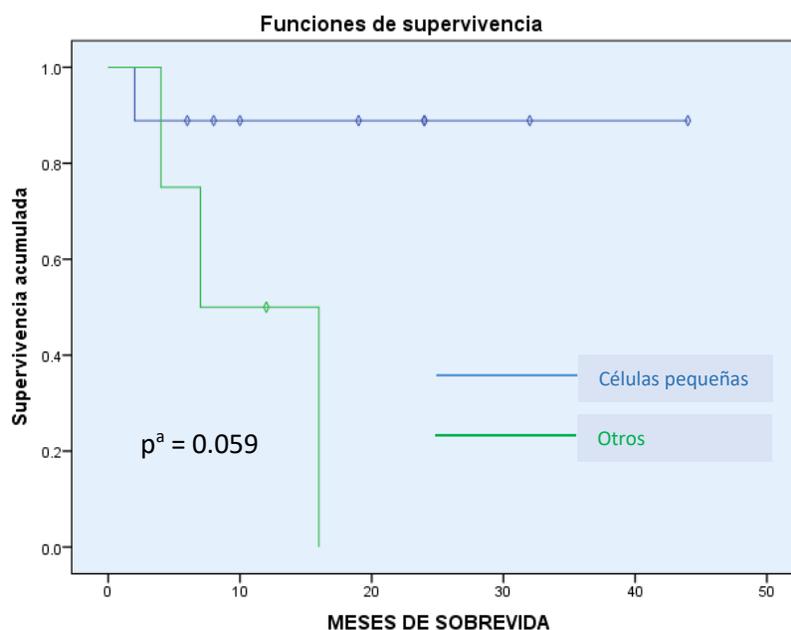
Tomando como variable de interés los pacientes que fallecieron antes de finalizar el periodo de seguimiento y la clasificación histológica como variable que puede influir en los eventos de interés, se observa que los pacientes con el subtipo histológico de Linfoma No Hodgkin de células pequeñas tiene una supervivencia de hasta 88.9% después de un periodo de 2 meses a diferencia de los pacientes con subtipos histológicos como el Linfoma de MALT extranodal de tejido linfoide, Linfoma No Hodgkin de células grandes y Linfoma de Burkitt su mortalidad es de 100% en el tiempo en que se siguió en el estudio. No se encontró significancia estadística entre la supervivencia de los pacientes de acuerdo con el subtipo histológico. ($p = 0.059$). (Ver tabla 10 y gráfico 4)

Tabla N° 10 Análisis de supervivencia de Kaplan Meyer según el tipo histológico encontrado en el estudio.

Anatomopatología	Meses	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo	
			Estimación	
LNH células pequeñas	1	2	Fallecido	88.9%
	2	6	Vivo	.
	3	8	Vivo	.
	4	10	Vivo	.
	5	19	Vivo	.
	6	24	Vivo	.
	7	24	Vivo	.
	8	32	Vivo	.
	9	44	Vivo	.
Otros	1	4	Fallecido	75%
	2	7	Fallecido	50%
	3	12	Vivo	.
	4	16	Fallecido	0%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfico N° 4. Análisis de supervivencia de Kaplan Meyer según el tipo histológico



^a Tarone Ware

Fuente: Ficha de recolección de datos

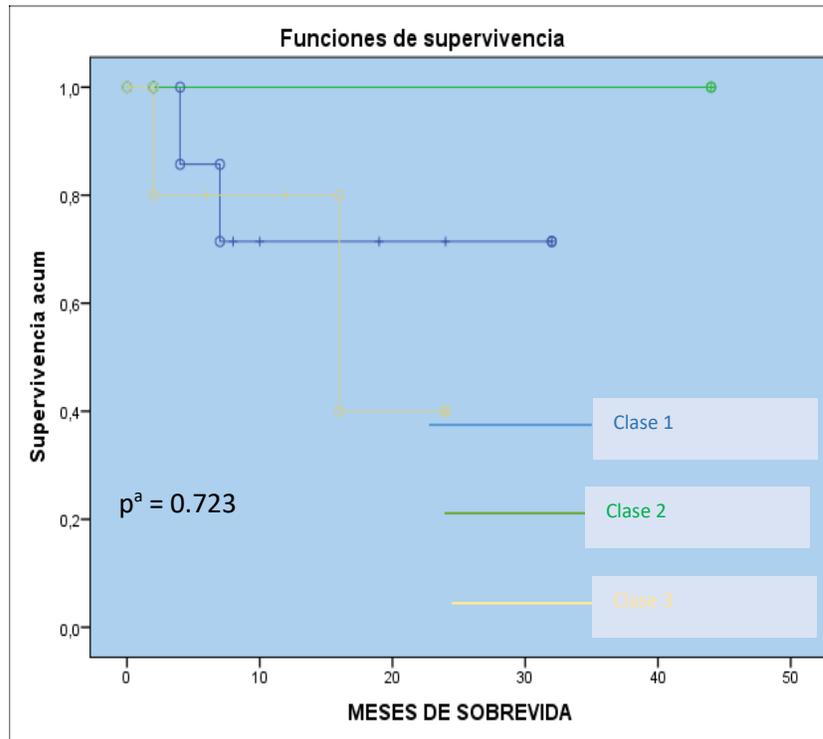
Tomando como variable de interés los pacientes que fallecieron antes de finalizar el periodo de seguimiento y la clasificación según el modelo Memorial Sloan como variable que puede influir en los eventos de interés, se observa que los pacientes con una clase 1 tienen una supervivencia de hasta 71.4% después de un periodo de 7 meses a diferencia de los pacientes con clase 3 se reduce hasta un 40% después de los 16 meses de seguimiento. No se encontró significancia estadística entre la supervivencia de los pacientes de acuerdo con el modelo pronóstico de Memorial Sloan ($p = 0.723$). (Ver tabla 11 y gráfico 5)

Tabla No. 11. Análisis de Kaplan – Meier según el modelo de Memorial Sloan y la supervivencia de los pacientes con LPSNC.

Modelo SLOAN	Meses	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo	
			Estimación	
Clase 1			Estimación	
	1	4	Fallecido	85.7%
	2	7	Fallecido	71.4%
	3	8	Vivo	.
	4	10	Vivo	.
	5	19	Vivo	.
	6	24	Vivo	.
Clase 3	1	2	Fallecido	80%
	2	6	Vivo	.
	3	12	Vivo	.
	4	16	Fallecido	40%
	5	24	Vivo	.

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfico N° 5 Análisis de supervivencia de Kaplan Meyer según el estado funcional posterior a las terapias adyuvantes.



^a Tarone Ware

Fuente: Ficha de recolección de datos

Discusión de los resultados.

Basados en los resultados obtenidos y cotejados con la evidencia científica existente sobre linfoma primario del sistema nervioso central podemos discutir los siguiente:

- ✓ Según la edad de los pacientes diagnosticados con linfoma el rango que predominó fue el de menor de 50 años en 53.8%, estos resultados son contrarios a los encontrados por Veras (2013) donde la media de la edad fue de 58.3 años. En 2019 Batchelor publica una revisión en una revista hematooncológica donde la edad media de los casos fue 65 años al momento del diagnóstico.
- ✓ En cuanto al sexo se observó que la mayor incidencia se presentó en el sexo femenino en un 69.2%, caso contrario a lo encontrado por Rivas, quien describió un 60% en el sexo masculino, aunque esta variable no ha demostrado correlación en los diferentes grupos de estudios realizados en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central. Winn (2017) considera que el linfoma es el segundo tumor mas frecuente en los pacientes de sexo masculino solamente después del glioma.
- ✓ La evolución clínica de los pacientes que se incluyeron en este estudio en la etapa prequirúrgica se observó que presentaron los síntomas iniciales en menos de 1 año en un 92.3%, ninguno de ellos presentó sintomatología B, los síntomas fueron cefalea en un 30.8%, convulsiones 15.4%, déficit motor 30.8% y crecimiento ocular en el 23.1% de los casos. Grommes (2019) encontró en su estudio el 56 – 70% con déficit focal otro porcentaje presentó alteración del estado mental y cambios de comportamiento en un 32 – 43% y síntomas de aumento de presión intracraneal (cefalea, vómitos, nausea y papiledema) en un 32 -33%; las convulsiones se presentaron en 11 – 14% de los casos.
- ✓ La evaluación paraclínica dado por los niveles de LDH encontrados al ingreso de los pacientes a la unidad dio como resultado un lactato deshidrogenasa alterada en un 69.2 % de los pacientes, este se considera un factor

pronóstico incluido en el modelo de clasificación de riesgo creado por el grupo Internacional (Ferreri AJ B. J., 2003) para el estudio del linfoma extranodal quienes también han desarrollado un sistema pronóstico de estadificación basado en la información obtenida de 378 pacientes con LPSNC tratados en 23 centros. Las 5 variables asociadas con pobre pronóstico fueron la edad mayor de 60 años, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) mayor a 1, aumento de concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, aumento del lactato de deshidrogenasa y afección de regiones profundas dentro del cerebro (ganglios basales, regiones periventriculares, cerebelo, mesencéfalo). Pacientes con 0 a 1 (bajo riesgo), 2 a 3 (riesgo intermedio), y 4 a 5 (alto riesgo) de esas variables obtuvieron una supervivencia global a 2 años del 80%, 48% y 15%, en forma respectiva. Este modelo pronóstico no pudo ser valorado en el estudio debido a la falta de análisis por la ausencia de uno de los parámetros como es el aumento de la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo.

- ✓ En cuando al estado funcional prequirúrgico valorado a través de la escala de funcionalidad que valora Karnofsky, se encontró en el estudio que el 61.8% fue mayor de 70 puntos, esto significa que los pacientes pueden valerse por sí mismo aun con algún grado de incapacidad para realizar actividades normales o laborales. Gelabert (2012) en su publicación de linfoma primario del sistema nervioso central establece en cuanto al pronóstico, que el estado clínico preoperatorio constituye el factor más importante, llegando los pacientes con un Karnofsky ≥ 80 puntos a tener una supervivencia hasta 3 veces superior a aquellos con una puntuación inferior.
- ✓ El Eastern Cooperative Oncology Group que fue diseñada como una escala práctica que valora la calidad de vida de un paciente oncológico fue valorado en este estudio donde se encontró que el 30.4% de los pacientes tuvieron un desenlace fatal. Winn (2017) al igual que otros estudios como el de Ferrari (2013), establecen como criterio pronóstico el Score de ECOG. Pero en el

estudio se analizó solamente desde el punto de vista funcional una vez que recibieron el tratamiento. (Winn Richard, 2017)

- ✓ Los paciente que se incluyeron en el estudio tuvieron una localización de las lesiones a nivel supratentorial en un 53.8% ubicados en el lóbulo frontal parietal y temporal; a nivel infratentorial en un 7.7% localizado en el ángulo pontocerebeloso; y a nivel orbitario y espinal en un 15.4% y 23% respectivamente, esto tiene un comportamiento similar al encontrado por Grommes en 2017 donde estableció que el 87% de los casos fueron supratentoriales de ellos 39% involucraron localización a nivel frontoparietal, menos frecuentes a nivel ocular con un porcentaje de 15 – 25%; en LCR con un porcentaje entre 7 – 42% y raras veces se encuentra a nivel de medula espinal. Es importante mencionar que en el estudio se evaluó el tamaño de las lesiones que se obtuvo por lecturas neuro radiológicas y se encontró medidas menores de 5 cm en el 61.5% de los casos; esto en el contexto que al decidir los abordajes de tumores del sistema nervioso central es importante para el procedimiento quirúrgico, sin embargo, cuando se habla sobre la intervención quirúrgica como parte del manejo de LPSNC no se considera el estándar de atención en el tratamiento dado la naturaleza multifocal de este tumor. El LPSNC suele ser un tumor diseminado y de infiltración difusa, por lo que el papel de la cirugía generalmente se limita a obtener tejido tumoral para el diagnóstico patológico, idealmente mediante biopsia estereotáctica, y **la resección se desaconseja**. Este consenso se basa en el conocimiento existente de los patrones de crecimiento neuropatológico de LPSNC, en el análisis retrospectivo de pacientes operados se observa la recidiva temprana del tumor después de la resección sola y alta morbilidad neurológica postoperatoria. (Bellinzona, 2005)
- ✓ Con relación al número de lesiones se encontró que los pacientes tuvieron en un 92.3% una lesión única, esto se relaciona con el estudio realizado por Vivas (2013) donde el número de lesiones, que encontró en el 70% de las situaciones fue lesión única, lesiones dobles se observaron en dos pacientes (20%) pero en el estudio solo se encontró en un 7,7%. Sin embargo, no hay

relación estadísticamente significativa identificada; tal actitud ha sido cuestionada por un análisis secundario reciente de pacientes en el ensayo G-PCNSL-SG1, que mostró beneficios para la supervivencia general y sin progresión en pacientes con tumores resecados total o subtotalmente. La supervivencia, sin embargo, se perdió cuando se ajustó por el número de lesiones. El paradigma de no reseca nunca en LPSNC podría reconsiderarse, por tanto, si la resección parece segura en una única lesión de fácil acceso sin prácticamente riesgo de morbilidad perioperatoria. Este enfoque claramente no se aplica a lesiones infratentoriales, a lesiones múltiples o a lesiones con un margen tumoral mal definido en la resonancia magnética. Puede haber un pequeño porcentaje de pacientes con grandes lesiones y síntomas agudos y signos de hernia cerebral que pueden beneficiarse de la reducción de volumen del tumor. Sin embargo, hasta la fecha la extensión de la resección no se ha establecido como un factor pronóstico en LPSNC. Aunque en un reporte se observó un posible beneficio de la resección total macroscópica en pacientes con LPSNC, esto fue un estudio retrospectivo, en el cual el análisis de subconjuntos probablemente fue confundido por sesgo de selección. En pacientes con Lesiones inusuales por resonancia magnética, el análisis de biopsias por impronta es una útil herramienta en la cirugía de tumores cerebrales para determinar si una resección adicional sería beneficiosa (por ejemplo, en un glioma). **Actualmente, el diagnóstico de LPSNC vía estereotáxica es el procedimiento de diagnóstico más aceptado en LPSNC.** (Sarah Löw, 2018)

- ✓ El estudio pretendió establecer el tiempo de inicio de las terapias como factor pronóstico en el manejo de los linfomas primarios del sistema nervioso central, pero no se obtuvo relación estadísticamente significativa dado que el valor p encontrado en las pruebas de correlación fue de 0.73, sin embargo, se observa en la tabla N°. 6, que hay 8 pacientes que iniciaron terapia en menos de 3 meses y recibieron terapia combinada, 2 (25%) de ellos tuvieron

respuesta completa, 2 (25%) se clasificaron como enfermedad estable y 4 (50%) mostraron progresión de la enfermedad. Por otro lado, 5 pacientes iniciaron terapia después de los 3 meses, 1 recibió quimioterapia y mostró progresión de la enfermedad, al igual que el paciente que solo recibió radioterapia. De los 3 que recibieron terapia combinada, 2 (67%) se clasificaron como enfermedad estable y 1 (33%) mostró progresión de la enfermedad. Grommes (2017) establece que no hay un consenso del régimen de tratamiento óptimo para el manejo de los linfomas primarios del sistema nervioso central, lo que si se ha evidenciado es que el uso de terapias combinadas con quimioterapia en altas dosis de Metrotexato independientemente si recibe o no radioterapia cerebral total (WBRT) mejora el pronóstico de los pacientes. Las controversias actuales incluyen el rol de la cirugía, el régimen óptimo de quimioterapia inicial, el rol de la radiación y el tratamiento a nivel del espacio de líquido cefalorraquídeo.

- ✓ A nivel mundial se han establecido los modelos pronósticos para evaluar la sobrevida de los pacientes con LPSNC, el grupo Internacional para el estudio del linfoma extranodal, consideró 3 grupos de riesgo de acuerdo a los siguientes parámetros; ECOG mayor de 1, LDH inicial alterada, proteínas en LCR aumentadas, afección de regiones profundas del cerebro (ganglios basales, cerebelo y mesencéfalo) y la edad mayor de 60 años quienes agruparon según el riesgo presentado de la siguiente manera : pacientes con 0 a 1(bajo riesgo), 2 a 3(riesgo intermedio), y 4 a 5 (alto riesgo) de esas variables obtuvieron una supervivencia global a 2 años del 80%, 48% y 15%, en forma respectiva. (Ferreri AJ B. J., 2003) . Por otro lado, el modelo pronóstico Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), con base a los factores de Karnofsky menor de 70 y mayor de 70 puntos, así como la edad de los pacientes menores de 50 años y mayores o igual los 50 años. fueron divididos en tres clases: aquellos menores de 50 años con escala funcional de Karnofsky mayor de 70 (clase 1), mayores de 50 años con KPS mayor de 70 (clase 2) y pacientes mayores de 50 años con KPS menor de 70 (clase 3), al aplicar esta escala pronóstica en tres grandes estudios

clínicos del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), se obtuvo una mediana de supervivencia en la clase 1 de 5.2 años; para la clase 2 de 2.1 años y de 0.8 años en la clase 3. (Abrey LE, 2006). En el estudio se evaluó la tasa de supervivencia global de 63.5% a los 16 meses de seguimiento. Se realizaron pruebas de Kaplan - Meier que evaluaron la relación entre la edad, el Karnofsky y el subtipo histológico sin embargo no se encontró diferencia significativa entre estos factores y la tasa de supervivencia. Una vez realizada la agrupación por clase en el estudio se encontró una supervivencia en la clase 1 de 2.6 años, en la clase 2 una supervivencia de 3.6 años y en la clase 3 una supervivencia de 2 años la cual es mayor a lo evidenciado por Abrey; sin embargo, al aplicar las pruebas estadísticas no hay diferencias significativas.



Conclusiones

1. El comportamiento epidemiológico en la población de estudio fue pacientes menores de 50 años y del sexo femenino de procedencia urbana.
2. La evolución clínica de los pacientes en cuanto a la sintomatología inicial en un tiempo menor de 1 año, sin sintomatología B, y cuyos síntomas debutantes fueron: aumento de hipertensión intracraneal dado por la cefalea, y en igual porcentaje el déficit motor.
3. El estado funcional de los pacientes en su evaluación prequirúrgica fue con una escala de Karnofsky mayor de 70 puntos en un 61.5%.
4. Una vez intervenidos quirúrgicamente y haber sido sometidos a terapias adyuvantes los pacientes tuvieron una escala ECOG de 0 a 2 en un 38.5% y en un 30.4% tuvieron un desenlace fatal.
5. No se encontró relación estadísticamente significativamente entre las características radiológicas como son tamaño, número de lesiones y localización del tumor con el grado de resección del tumor.
6. Al evaluar si el tiempo de inicio de la terapia adyuvante es un factor pronóstico para la respuesta dada por las directrices de consenso del grupo colaborativo internacional LPSNC para la evaluación de la respuesta en LPSNC no se encontró relación estadísticamente significativa.
7. La sobrevida global de los pacientes diagnosticados con LPSNC es de 63.5% después de los 16 meses de seguimiento. De acuerdo con los factores edad, Karnofsky y subtipo histológico se observa el siguiente comportamiento: según la edad aquellos que tienen menos de 50 años tuvieron mayor

porcentaje de sobrevida hasta un 71% después de los 7 meses de seguimiento. Los pacientes con Karnofsky mayor de 70 puntos la sobrevida fue 3.6 años en un 60% después de los 16 meses de seguimiento; los pacientes diagnosticados con LNH de células pequeñas tuvieron una sobrevida de 3.6 años después de 2 meses de seguimiento en un 88.9%; sin embargo, ninguno de los factores estudiados se tiene diferencias estadísticamente significativas.

8. Una vez que se agrupó por clases de acuerdo con el modelo Memorial Sloan encontró una sobrevida en la clase 1 de 2.6 años en un 71,4% y en la clase 3 una sobrevida 2 años en un 40%.

Recomendaciones

Al Ministerio de salud (MINSA)

Garantizar las pruebas de inmunohistoquímica para hacer el diagnóstico definitivo de las lesiones que se diagnostican como linfomas primarios del sistema nervioso central.

Proveer de los tratamientos adyuvantes a los pacientes diagnosticados con LPSNC en los hospitales Roberto Calderón y Nora Astorga.

Al Servicio de Neurocirugía

Continuar con las actividades académicas – docentes (sesiones neuro oncológicas) que de manera positiva han influido en el manejo, pronóstico y tratamiento de los pacientes oncológicos.

Realizar el llenado adecuado de las fichas de sesión oncológica, para facilitar futuras investigaciones de las patologías neuro oncológicas.

Garantizar dentro de la formación científica de los residentes del servicio, investigaciones que van a generar más que datos descriptivos para retroalimentación del trabajo realizado en el abordaje de los pacientes.

Estandarizar protocolos de manejo para los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central.

A los residentes de Neurocirugía

Desarrollar la habilidad técnica – científica de producir estudios de investigación que tengan alta calidad, para publicarlos nacional e internacionalmente; de manera que se conozca lo que se hace y como se hace el manejo de cada patología en el servicio, con el fin de retroalimentarse y evaluar nuestras competencias.

Bibliografía

- Winn Richard. (2017). *Youmans and Winn Neurological Surgery* (7th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Abrey LE, B. P. (2006). Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol*, 24(36):5711-5.
- Angelov, L. e. (2009). Blood–brain barrier disruption and intraarterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience . *J. Clin. Oncol*, 3503–3509 .
- Batchelor TT, D. L. (2013). Lymphoma and leukemia of the nervous system. .
- Bellinzona, M. R. (2005). Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *Eur. J. Surg. Oncol.* , 31, 100–105 .
- Bleyer, W. A. (1978). “Concentration x time” methotrexate via a subcutaneous reservoir: a less toxic regimen for intraventricular chemotherapy of central nervous system neoplasms. *Blood*, 835–842.
- Camilleri-Broet S, M. A. (1998). Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: Pathologic findings and clinical correlations. Groupe Ouest Est d’etude des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Am J Clin Pathol*, 110:607-612.
- Cellerier P, C. J. (1984). Computed tomography in primary lymphoma of the brain. *Neuroradiology*, 26:485–92.
- Dolecek TA, P. J. (2012). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*, v1-v49.
- Ferreri AJ, B. J. (2003). Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* , 21:266-272.
- Ferreri AJ, R. M. (2009). High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* , 1512-20.
- Ferreri, A. J. (2011). Whole-brain radiotherapy in primary CNS lymphoma. *Lancet Oncol*, 118–119.
- García Silvia, et al. (2013). Procesos infecciosos del sistema nervioso central en el preludeo del siglo XXI: una revisión analítica. *Medicina Interna México*, 29(3), 276 -289. Retrieved 01 20, 2022, from <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim133h.pdf>
- García-Pravos A, G.-G. M.-A. (1988). Linfomas primarios del sistema nervioso central. Revisión de la casuística. *Rev Neurol*, 577—81.
- Gelabert, G. M. (2012). Linfomas primarios del sistema nervioso central. *NEUROLOGÍA*, 28(5), 283-293. doi:10.1016@j.nrl.2012.04.005

- Glass J, S. C. (1996). Therapy of primary central nervous system lymphoma with pre-irradiation methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristina, and dexamethasone (MCHOD). *J Neurooncol* , 257-65.
- Grommes Christian, D. L. (2017). Primary CNS Lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 2410-2418.
- Hugo, J. V. (2007). Linfoma primario del sistema nervioso central: epidemiología, biología, diagnóstico y tratamiento. *Medicina Interna de México*, 23(1), 66-77. Retrieved 01 2022, 22, from <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2007/mim071i.pdf>
- Illerhaus G, M. R. (2006). High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* , 3865-70.
- Jack CR, O. B. (1988). Central nervous system lymphoma: histologic types and CT appearance. *Radiology*, 167:211—5.
- Korfel A, S. U. (2013). Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol.*, 9(6):317-27.
- Korfel, A. e. (2012). Prognostic impact of meningeal dissemination in primary CNS lymphoma (PCNSL): experience from the G-PCNSLSG1 trial. *Ann. Oncol.* , 23, 2374–2380 .
- Küker, W. N. (2005). Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI response criteria revised. . *Neurology* , 65, 1129–1131 .
- Lauren E. Abrey, e. a. (2005). Report of an International Workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. . *Journal of a clinical Oncology*, 5034-5043.
- Louis DN, P. A. (2016). The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* , 131: 803–20.
- Mathew BS, C. K. (2006). Initial response to glucocorticoids. . *Cancer*, 106(2):383-7.
- Norden AD, D. J. (2011). Survival among patients with primary central nervous system lymphoma, 1973-2004. . *J Neurooncol*, 487-93.
- Pels, H. e. (2003). Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. . *J. Clin. Oncol*, 4489–4495 .
- Porter AB, G. C. (2008). 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*, 63: 662–7.
- Priscilla K. Brastianos, M. T. (2012). Primary Central Nervous System Lymphoma. . *Hematol Oncol Clin N Am*, 897-916.

- Rubenstein J, J. J. (2010). Intensive chemotherapy and immunotherapy, without brain irradiation, in newly diagnosed patients with primary CNS lymphoma: results of CALGB 50202. *Blood*, 116.
- Rubenstein JL, F. J. (2006). Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood*, 107(9):3716-23.
- Rubenstein, J. L. (2007). Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. . *J. Clin. Oncol*, 1350–1356.
- Sarah Löw, C. H. (2018). Primary central nervous system lymphoma. *Ther Adv Neurol Disord*, 11: 1–16.
- Schroers, R. e. (2010). Diagnosis of leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system by flow cytometry and cytopathology. . *Eur. J. Haematol*, 85, 520–528.
- Shan, Y. &. (2018). Prognostic Factors and Survival in Primary Central Nervous System Lymphoma: A Population-Based Study. *Disease markers*.
- Siegal T, B. O. (2019). Primary CNS Lymphoma in the Elderly: The Challenge. . *Acta Haematol.*, 138-145.
- Swerdlow, S., Campo, E., & al, H. N. (2008). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th edition*. Lyon, France.
- Thiel E, K. A. (2010). igh-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 1036-47.
- van der Meulen M, B. J. (2021). Primary therapy and survival in patients aged over 70-years-old with primary central nervous system lymphoma: a contemporary, nationwide, population-based study in the Netherland. *Haematologica*, 106(2):597-600.
- Veras, S. R. (2013). *Linfoma primario del sistema nervioso central*. México D.F, México. Retrieved 12 18, 2021, from <http://incan-mexico.org/incan/docs/tesis/2014/subespecialidad/Tesis%20Hto%20Redondo.pdf>
- Villano JL, K. M. (2011). Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*, 1414-1418.
- Weller M, M. P. (2012). German PCNSL Study Group:Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. . *Neuro Oncol*, 14: 1481–4.
- Zacharia TT, L. M. (2008). Central nervous system lymphoma characterization by diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *J Neuroimaging*, 18: 411—7.
- Zazpe I, d. L. (2005). Linfoma cerebral primario: revisión bibliografica y experiencia en el Hospital de Navarra en los ultimos 5 años. *An Sist Sanit Navar*, 367—77.

Anexos

1. Ficha de recolección de datos

Fecha:

Expediente:

1. Sexo:

Masculino:

Femenino:

2. Edad:

20-34 años:

35-50 años:

50 a más:

3. Procedencia:

Urbana:

rural:

4. Escolaridad:

Analfabeto

Primaria

Secundaria

Universitaria

5. Comorbilidad:

Si

no:

6. Inicio de sintomatología:

Menor de 1 año:

mayor de 1 año:

7. Síntomas B:

Si:

No:

8. Sintomatología debutante:

Cefalea

Convulsiones

Déficit motor

Crecimiento ocular

Alteración del sensorio

Otros

9. LDH de ingreso alterada:

Si

NO

10. Estado Funcional

KPS Mayor de 70

KPS Menor de 70

11. Easter Cooperative Oncology Group:

ECOG 0	ECOG 1
ECOG 2	ECOG 3
ECOG 4	ECOG 5

12. Complicaciones postquirúrgicas:

Si: _____ No: _____

13. Localización del tumor:

Parietal	Frontal	Temporal
Occipital	Intraocular	Talámica
Otro _____		

14. Número de lesiones:

Una	Dos	Tres	Mayor de 3
-----	-----	------	------------

15. Tamaño de la lesión:

Menor a 5 cm	Mayor de 5 cm
--------------	---------------

16. Grado de resección:

Resección subtotal	Resección casi total	Resección total
--------------------	----------------------	-----------------

17. Anatomopatología:

Subtipos _____

18. Tratamiento adyuvante:

Corticoides dosis altas: Terapia combinada (Qt+RTx)	Quimioterapia	Radioterapia
--	---------------	--------------

19. Tiempo de inicio de terapia adyuvante:

Menos de 3 meses	Mayor de 3 meses
------------------	------------------

20. ¿CRITERIOS IPCG COMO CRITERIO DE RESPUESTA?

Respuesta completa

Respuesta parcial

Enfermedad estable

Progresión de la enfermedad

21. Estado funcional postratamiento:

KPS Mayor de 70

KPS Menor de 70

HOSPITAL ESCUELA ANTONIO LENÍN FONSECA MARTÍNEZ

SERVICIO NACIONAL DE NEUROCIRUGÍA

2. Sesión oncológica

Caso sesionado: Si ____ No ____

Datos de filiación:

Nombres y apellidos: _____

Edad: _____ .Exp: _____ Teléfono _____

Procedencia: _____

Dirección exacta: _____

Motivo de consulta e Historia Actual de la Enfermedad:

Antecedentes Patológicos Personales:

Antecedentes quirúrgicos:

Fecha de cirugía actual: _____

Tipo resección de la lesión: Total: ____ Subtotal ____ Solo biopsia ____

Karnofsky ingreso (KPS) ____ Karnofsky egreso (KPS) ____ Glasgow ____

Neurológico:

IRM /TAC Pre-Operatorio:

IRM /TAC Post-Operatorio:

Reporte histopatológico:

Propuesta radio oncológica:

Fecha de sesión de caso: _____ Firmas: _____

(Documentación a enviar a Radioterapia: Referencia firmada por el especialista, Reporte de estudio histopatológico, Reporte y Disco de TAC/RM Pre y post-Operatorio, Exámenes de laboratorio)