

Linfoma primario del sistema nervioso central: epidemiología, biología, diagnóstico y tratamiento

Víctor Hugo Jiménez,* Virginia Domínguez,* Xavier López Karpovitch*

RESUMEN

En un principio, el linfoma primario del sistema nervioso central se describió como un sarcoma perivascular. Los linfomas primarios del sistema nervioso central son tumores no Hodgkin agresivos que provienen del cerebro, los ojos, la leptomeninge y la médula espinal; la mayor parte son de la estirpe B. La incidencia anual es de 0.43 casos por cada 100,000 personas. Constituyen del 1 al 6% de los tumores malignos del sistema nervioso central y dicha cifra parece incrementarse. En años recientes, la quimioterapia, en comparación con la radioterapia, ha incrementado la supervivencia en la mayoría de los pacientes. Los esquemas de quimioterapia, con base en el tratamiento de metotrexato, se han relacionado con menos efectos tóxicos y mejores resultados. El linfoma leptomenígeo y el linfoma intraocular son tópicos de relevancia particular en el linfoma primario del sistema nervioso central. El pronóstico de dicho linfoma concomitante con el VIH ha mejorado con la terapia antirretroviral altamente efectiva y con la quimioterapia a base de metotrexato.

Palabras clave: linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma intraocular, linfoma no hodgkiniano, metotrexato, terapia antirretroviral altamente efectiva.

ABSTRACT

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) was initially described as perivascular sarcoma. PCNSL is an aggressive non-Hodgkin's lymphoma that arises in brain, leptomeninges, eyes, or spinal cord. The large majority are B cells lymphomas. The incidence is 0.43:100,000 per year but seems to be increasing. PCNSL constitutes between 1% and 6% of malignant tumors of the central nervous system. The use of chemotherapy has significantly increased survival of patients as compared with radiotherapy alone. Methotrexate (MTX)-based chemotherapy yields favorable results and is associated with significantly lower therapy-related toxic effects. Leptomeningeal lymphoma and intraocular lymphoma are topics of particular relevance in PCNSL. HIV-related PCNSL prognosis has improved as result of the use of high active antiretroviral therapy and MTX-based chemotherapy.

Key words: primary central nervous system lymphoma, intraocular lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, methotrexate, high active antiretroviral therapy.

El linfoma primario del sistema nervioso central es una forma rara de linfoma no hodgkiniano extranodal y representa del 1 al 6% de todos los tumores cerebrales primarios.¹ En algunos casos pueden afectarse los nervios craneales, las raíces nerviosas y la cauda equina.²

HISTORIA

El linfoma primario del sistema nervioso central se agrupa dentro de los tumores cerebrales. Al principio se describió como un tumor sarcomatoso de origen leptomenígeo.³ En 1943, Kinney y Adams publicaron el análisis patológico de dos tumores cerebrales que Bailey había descrito previamente como sarcoma epitelial. Tales autores consideraron la posibilidad que estos tumores tuvieran origen mesenquimatoso.⁴ En la actualidad, estos tumores se clasifican como linfomas no hodgkinianos. De acuerdo con la clasificación de la *Revised European and American Lymphoma*, alrededor del 75% de los tumores provienen de células grandes de la estirpe B; con base en la clasificación de Kiel, el subgrupo más grande es el difuso y el centroblástico.⁵ Sin embargo, los sistemas de clasificación del padecimiento no

* Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Jiménez. Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Tlalpan, CP 14000, México, DF. Tel.: 5487-0900 ext. 2700. Fax: 5655-6062. E-mail: vhugo8762@hotmail.com

Recibido: mayo, 2006. Aceptado: agosto, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmexicanas.com.mx

tienen relación con el pronóstico de la enfermedad y poseen poco valor clínico.

EPIDEMIOLOGÍA

El linfoma primario del sistema nervioso central es raro, pues tiene incidencia anual de 0.43 casos por cada 100,000 personas.⁶ Cada año se reportan en Estados Unidos alrededor de 1,000 casos; representan 4% de los tumores cerebrales primarios y 1% de los linfomas no hodgkinianos sistémicos.⁷ El incremento en la incidencia de esta enfermedad es de 300% y son más susceptibles los pacientes ancianos, los infectados por VIH y los pacientes posttrasplantados que reciben terapia inmunosupresora. Se ha descrito mayor incidencia del linfoma primario del sistema nervioso central en enfermos con otros tipos de cáncer o con padecimientos autoinmunitarios, como artritis reumatoide y púrpura trombocitopénica.⁸ Hasta ahora no se han identificado factores ambientales de riesgo para esta enfermedad.

ENFERMEDAD Y BIOLOGÍA MOLECULAR

La mayoría de los pacientes inmunocompetentes, con linfoma primario del sistema nervioso central, son negativos a la infección por el virus de Epstein Barr y tienen linfomas difusos de células grandes.⁹ Se han identificado tres subgrupos de linfomas primarios del sistema nervioso central: 1) centro germinal, 2) células B activadas y 3) definitorios de enfermedad. La mayor parte de los experimentos han demostrado que el linfoma primario del sistema nervioso central se deriva del subgrupo del centro germinal. Esto se ha comprobado a través del análisis secuencial de genes de inmunoglobulinas y de otros genes que expresan hipermutación somática. El gen bcl-6 se expresa fuertemente en las células B tumorales;¹⁰ las mutaciones en su región 5' se adquieren durante la transición hacia el centro germinal (ocurren en el centro germinal y en el post-germinal, pero no en las células B pre-germinales). Se ha confirmado la mutación y la expresión de la proteína del gen bcl-6 en 50 al 100% de los enfermos con dicho linfoma.¹¹ Otros estudios sugieren que el posible origen, en el centro germinal, implica alteraciones en los genes que codifican las cadenas ligeras

y pesadas de las inmunoglobulinas.^{12,13} Este tipo de alteraciones se han identificado hasta en 13% de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central, las cuales se expresan con mayor frecuencia que otros tipos de linfomas (5 a 6%). El análisis genético de la región variable de las inmunoglobulinas ha demostrado heterogeneidad intraclonal de los nucleótidos y sugiere que los genes Vh4-34 (región variable, cadena pesada) se encuentran influenciados por el mecanismo de hipermutación somática. También, se tienen identificadas mutaciones silentes para preservar la estructura de las inmunoglobulinas. A pesar de la relevancia biológica de estos datos, todavía no se comprenden del todo y sólo indican el origen centro-germinal del linfoma primario del sistema nervioso central.¹⁴⁻¹⁶

Siguen sin conocerse los mecanismos de diseminación del linfoma primario del sistema nervioso central. Hace poco, en un modelo murino, se inocularon células S49 (variante del linfoma de células T de murino) en el retroperitoneo y se observó migración de dichas células hacia el sistema nervioso central, principalmente al plexo coroides, los nervios craneales y los ganglios basales con patrón de infiltración rostro caudal; después migraron a través de los conductos mielinizados, se extendieron hacia el nervio óptico y llegaron hasta el ojo, donde se diseminaron hacia la cámara vítreo y anterior. Estas células, en la cámara anterior del ojo, son clara indicación de infiltración previa en el cerebro.^{17,18} Con base en esto, se cuenta con un modelo animal del que podrá obtenerse información valiosa, apoyada en técnicas como: inmunohistoquímica *in situ*, microdissección con captura de láser de las células linfomatosas, análisis de PCR y microarreglos para mejor comprensión de los mecanismos de diseminación linfomatosa en el sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO

Uno de los síntomas de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central es el daño de la función cognitiva en forma aguda o subaguda. Las convulsiones son raras (10%), en comparación con otros tumores cerebrales; por lo tanto, se sugiere que el linfoma primario del sistema nervioso central, afecta en particular las estructuras subcorticales. Para el

diagnóstico de esta enfermedad, la técnica de imagen de elección es la resonancia magnética nuclear con gadolinio, ya que puede revelar lesiones únicas o múltiples. Las lesiones parenquimatosas multifocales ocurren en 25% de los pacientes inmunocompetentes y en 50% de los inmunocomprometidos. El mejor método diagnóstico es la biopsia por estereotaxia. Son raros los casos en los que el diagnóstico se establece por aspiración vítreo, análisis citológico o por citofluorometría del líquido cefalorraquídeo.¹⁹ Se localiza con mayor frecuencia en los hemisferios cerebrales (31.4%), el cuerpo calloso (15.7%), los ganglios basales y el tálamo (15.7%) y el cerebro (14.3%).²⁰ En la enfermedad leptomeníngea, la sensibilidad de la resonancia magnética nuclear es baja y se recomienda realizar estudios del líquido cefalorraquídeo, incluida la determinación de la región variable complementaria tipo III.^{20,21}

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

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.^{22,23} El daño ocular se distingue por infiltración de la coroides, la retina o del líquido vítreo. La evaluación del paciente con linfoma primario del sistema nervioso central consiste en: resonancia magnética nuclear, examen oftalmológico y análisis citopatológico del líquido cefalorraquídeo. La mayoría de los pacientes con dicho linfoma no revelan enfermedad fuera del sistema nervioso central en los estudios tomográficos, gammagráficos con galio y biopsias de hueso bilateral. Estos estudios y los procedimientos diagnósticos de extensión sólo deben realizarse si se tienen signos que sugieren enfermedad extraneuronal. Los estudios prospectivos que analizan los marcadores pronósticos en el linfoma primario del sistema nervioso central han demostrado que los jóvenes con mejor desempeño físico tienen mayor supervivencia.²³⁻²⁵ En un estudio retrospectivo de 226 pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central se identificaron proteínas como marcadores pronósticos independientes.²⁶

Es importante la identificación de factores pronósticos en el linfoma primario del sistema nervioso

central para la estratificación de los pacientes con alto riesgo, pues contribuye a la elección de la estrategia terapéutica. En varias investigaciones retrospectivas se ha validado el “índice pronóstico internacional” como determinante pronóstico para esta enfermedad.²⁷ Sin embargo, su utilización no distingue los grupos de riesgo bajo e intermedio.²⁸ Existe relación importante entre la supervivencia, profundidad de las estructuras cerebrales afectadas y concentraciones elevadas de proteínas en el líquido cefalorraquídeo.²⁹ En un estudio de 378 pacientes, el índice pronóstico predijo, de manera independiente, la respuesta y supervivencia con base en la edad (≤ 60 vs > 60 años), desempeño físico (ECOG 0 a 1 vs 2 a 4), proteínas en el líquido cefalorraquídeo (normal vs elevada), lipoproteínas de alta densidad (normal vs elevada) y localización tumoral en las regiones profundas (periventricular, ganglios basales, cuerpo calloso, tallo, o cerebro; positivo vs negativo). Esta escala pronóstica permitió identificar tres diferentes grupos de riesgo: 1 (0 a 1 factores), 2 (2 a 3 factores) y 3 (4 a 5 factores); el número de factores adversos se correlacionó significativamente con la supervivencia global a dos años con $80 \pm 8\%$, $48 \pm 7\%$ y $15 \pm 7\%$ ($p=0.00001$), respectivamente.²⁹ La relevancia clínica de estos factores pronósticos requiere validarse en otros estudios. Hasta hoy, permanecen en investigación las pruebas histopatológicas, biológicas y marcadores moleculares con valor pronóstico.^{30,31}

TRATAMIENTO

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.

Glucocorticoides

Después de la administración de glucocorticoides, el linfoma primario del sistema nervioso central puede tener regresión, como sucede con los linfomas no Hodgkin sistémicos. Los glucocorticoides reducen el tamaño tumoral relacionado con edemas y causan lisis de los linfocitos malignos; este último efecto, al parecer mediado por los receptores de glucocorticoides, induce la apoptosis de dichos linfocitos.³²⁻³³ La reacción

inicial a los glucocorticoides puede ser de hasta 40%, la reacción completa es rara,^{34,35} la duración de la misma varía de 6 a 60 meses y la mayoría de los pacientes tienen recaídas tempranas.³⁶ No se ha demostrado la eficacia específica del tipo y dosis de glucocorticoides administrada. La prescripción de glucocorticoides dificulta la obtención adecuada de muestras durante la biopsia estereotáctica;³⁷⁻³⁹ por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento una vez obtenido el material para estudio histopatológico.

Intervención quirúrgica

La intervención quirúrgica es un método importante en los tumores cerebrales primarios; sin embargo, la hace poco útil en el caso del linfoma primario del sistema nervioso central debido a las lesiones multifocales producidas, poca accesibilidad y biología del tumor.⁴⁰ En una investigación de 83 casos, la supervivencia media de los pacientes tratados con medidas de apoyo fue de 3.3 meses, en comparación con 4.6 meses en los pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico.⁴¹ Una revisión de 693 casos, provenientes de 86 reportes, demostró que la supervivencia media después de la cirugía fue de un mes.⁴² Por lo anterior, la resección quirúrgica no es efectiva en el tratamiento de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central y su utilidad es únicamente para establecer el diagnóstico a través de biopsia. La resección se reserva en los casos de daño neurológico hiperagudo, ocasionado por el incremento de la presión intracranal y herniación cerebral.

Radioterapia

La radioterapia es útil en el tratamiento de gliomas y linfomas no hodgkinianos.⁴³ Desde el punto de vista histórico, se ha utilizado para tratar el linfoma primario del sistema nervioso central. Debido a la naturaleza difusa de esta enfermedad, la radioterapia puede efectuarse en la modalidad cerebral total o solamente dirigida al tumor. Al principio se demostró supervivencia mayor en pacientes sometidos a radioterapia e intervención quirúrgica, en comparación con los que sólo se sometían a la operación.⁴¹ La radioterapia es efectiva en más del 90% de los casos,⁴⁴⁻⁴⁵ pero la respuesta no es prolongada y la mayoría de los pacientes tiene recaídas en la zona radiada. Una serie de 92 pacientes que recibieron radioterapia cerebral

total reveló recurrencia en 68% y falla local en 93% de los casos.⁴⁴ En un estudio multicéntrico fase II, 41 enfermos recibieron radioterapia cerebral total con dosis de 40 Gy y refuerzo de 20 Gy a 2 cm de campo extendido del tumor. Las respuestas completas y parciales fueron de 55 y 35%, respectivamente; 68% de los pacientes recayeron y la media de supervivencia fue de 11.6 meses. El sitio más común de recaída fue el cerebro (89%) y sólo se observó recurrencia en 14% de los enfermos. Tres pacientes tuvieron toxicidad grave ocasionada por la radioterapia.⁴⁶

Barrera hematoencefálica

Además de los mecanismos de resistencia a los fármacos (común en todos los tipos de cáncer), existe un obstáculo adicional en el tratamiento de los tumores cerebrales: la barrera hematoencefálica. Esta estructura anatómica, ubicada en los capilares cerebrales, separa la circulación cerebral de la circulación sistémica y previene que las moléculas exógenas alcancen el sistema nervioso central. Por lo tanto, los fármacos requieren alta liposolubilidad, neutralidad química y bajo peso molecular para cruzar la barrera hematoencefálica. Esto limita el paso de muchos medicamentos administrados para el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos sistémicos.⁴⁰ Algunos estudios han comprobado el efecto de los glucocorticoides en la reconstitución de la barrera hematoencefálica, efecto mostrado después de varios ciclos de quimioterapia concomitante con dicho medicamento.⁴⁷

Radioterapia y quimioterapia combinadas

Un estudio que utilizó quimioterapia con ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona más radioterapia cerebral total, demostró eficacia del 67%, recurrencia local en la mayoría de los pacientes y muerte provocada por la evolución de la enfermedad. La supervivencia media no fue mayor a la comprobada en los pacientes que recibieron solamente radioterapia cerebral total⁴⁸ (cuadro 1).

Quimioterapia convencional

La quimioterapia de primera línea, en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central, debe consistir en altas dosis de metotrexato ($\geq 1 \text{ g/m}^2$).⁴⁹⁻⁵⁰ Estas dosis producen rangos de eficacia del 52 al

Cuadro 1. Esquemas quimioterapéuticos no basados en metotrexato

Esquema de quimioterapia	Núm. de pacientes y radioterapia	Quimioterapia intratecal	Respuesta	Supervivencia libre de progresión (meses)
CHOP 3 ciclos y radioterapia cerebral total Fisher, 1993	10 ptes. radioterapia 45 Gy	No	-	No determinada
Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona. 4 ciclos prerradioterapia DeAngelis, 1992	6 ptes. radioterapia 45 Gy	No	Remisión completa 16% Remisión parcial 16% Progresión de la enfermedad 67%	No determinada
Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona. 2 ciclos prerradioterapia Abrey, 1998	15 ptes. radioterapia 30 Gy	No	Remisión completa 15% Remisión parcial 43% Sin respuesta 41%	7.2
Citarrabina 3 g/m ² 2 ciclos post-radioterapia McAllister, 2000	23 ptes. radioterapia 41.4 Gy más 18 Gy	Metotrexato 12 mg/h 39 dosis	Remisión completa 19% Remisión parcial 48%	9.2
Hidroxiurea 300 mg/m ² durante la radioterapia. Blay, 1995	18 ptes. radioterapia 55 a 62 Gy	No	Remisión completa 75% Remisión parcial 25%	No determinada
Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona. 2 ciclos post-radioterapia. Schultz, 1996	20 ptes. Boost 14 Gy al tumor	Metotrexato 12 mg	-	10

Adaptado por Jiménez ZVH, López KX y Domínguez VJ.

88% como agente único y del 70 al 94% cuando se combina con otros agentes quimioterapéuticos. Con estos regímenes de quimioterapia, la supervivencia global a dos años varía entre 43 y 73% de los pacientes.⁵¹⁻⁶⁰ La eficacia de metotrexato depende del tiempo de exposición y su concentración.⁶¹ Debido a que la depuración de metotrexato es trifásica, se recomienda la administración inicial rápida, seguida de una infusión más prolongada; sin embargo, esta estrategia no se ha utilizado en la mayor parte de los estudios publicados.^{57,62} Aún no se conoce la duración óptima en infusión del metotrexato. En la mayor parte de los estudios con metotrexato a dosis de 1 a 5 g/m², lo administran en infusión de 4 horas,⁶³⁻⁶⁵ mientras que la infusión de 24 horas se prescribe para dosis más altas.^{60,66} Un estudio que administró 100 mg/kg de metotrexato en infusión de 3 horas demostró mayor eficacia y concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo, en comparación con los pacientes que tuvieron infusión de 6 horas.⁶⁷ Hasta el momento no se ha definido la dosis óptima de dicho fármaco. La concentración de metotrexato en el líquido cefalorraquídeo está en relación directa con la dosis

administrada. Se ha demostrado menor toxicidad con dosis de 3.5 g/m² cada tres semanas, en comparación con dosis mayores o similares pero a intervalos menores.⁶⁸ Cualquier régimen de quimioterapia que no administre dosis altas de metotrexato tendrá reacción semejante a la radioterapia sola^{69,70} (cuadro 2).

Modificadores de la barrera hematoencefálica

Los agentes que modifican la barrera hematoencefálica permiten el paso de agentes quimioterapéuticos al sistema nervioso central. Esta opción terapéutica se ha explorado por investigadores de la Universidad de Portland, en Oregon. La administración de agentes osmóticos (infusión intra-arterial de manitol hipertónico) ha demostrado pocas complicaciones y buen efecto modificador de la barrera hematoencefálica. La supervivencia estimada a cinco años, con dosis altas de metotrexato, es de 42% con remisión completa durante más de un año en 86% de los pacientes sin provocar alteraciones cognitivas importantes. Esta estrategia de tratamiento es útil en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central que tienen recaída después del tratamiento con dosis altas de metotrexato.

Cuadro 2. Esquemas quimioterapéuticos basados en metotrexato

Esquema de quimioterapia	Número de pacientes y radioterapia	Quimioterapia intratecal	Respuesta	Supervivencia libre de progresión (meses)
Metotrexato 3.5 g/m ²	13 ptes. Radioterapia 30-44 Gy	No	Remisión completa 61% Remisión parcial 31% Sin respuesta 8%	No determinada
Metotrexato 3.5 g/m ²	25 ptes. Radioterapia 30 Gy más Boost	No	Remisión completa 56% Remisión parcial 32% Sin respuesta 12%	32
Metotrexato 1 g/m ²	18 ptes. Radioterapia 45-54 Gy	Citarrabina 60 mg	Remisión completa 82% Remisión parcial 12% Sin respuesta 6%	No determinada
Metotrexato pre-radioterapia 3.5 g/m ² más ciclofosfamida doxorubicina, vincristina y prednisona	18 ptes. Radioterapia 30 Gy	No	Remisión completa 61% Remisión parcial 22%	No determinada
MACOPB pre-radioterapia metotrexato 3.5 g/m ² más CHOD	18 ptes. Radioterapia cerebral total 30 Gy	No	Remisión completa 61% Remisión parcial 17%	19.5
MACOPB pre RT MTX 400 g/m ²	10 ptes. RTCT 30 Gy Boost 55 Gy	Metotrexato 12 mg ARAC 60 mg	RC 90% RP 10%	ND
M BACOD Metotrexato 3 g/m ²	10 ptes. Radioterapia cerebral total 42 Gy	No	Remisión completa 10/14 Remisión parcial 3/14 Sin respuesta 1/14	No determinada
MACOPB pre-radioterapia	13 ptes. Radioterapia cerebral total 40 Gy Boost 15 Gy	Metotrexato 12.5 mg citarabina 50 mg	Remisión completa 33% Remisión parcial 56% Sin respuesta 11%	No determinada
Metotrexato 1 g/m ² pre-radioterapia x 2 dosis y dexametasona 16 mg qd	14 ptes. Radioterapia cerebral total 40 Gy	No	Remisión completa 41% Remisión parcial 32% Sin respuesta 27%	No determinada
Metotrexato 2.5 g/m ² x 5 con vincristina y procarbazine pre-radioterapia	51 ptes.	No	Remisión completa 57% Remisión parcial 37%	10
Citarrabina 3 g/m ² postradioterapia	23 ptes.	No	Remisión completa 25% Remisión parcial 75%	No determinada

Adaptado por Jiménez ZVH, López KX y Domínguez VJ.

La prescripción de esta estrategia, concomitante con carboplatino, tiene eficacia del 36% y supervivencia media, después de la recaída, de 6.8 meses (rango de 1 a 91 meses). La remisión completa se observa en 16% de los pacientes a más de tres años después de la terapia de salvamento; los enfermos que no recibieron con anterioridad la radioterapia cerebral total no manifiestan secuelas cognitivas importantes.^{2,21,71}

Dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de células progenitoras

Este tratamiento se utiliza en pacientes con nuevo diagnóstico y con recaída. Desde el punto de vista

teórico, esta estrategia se efectúa para evitar la radioterapia cerebral total, en un esfuerzo por disminuir las complicaciones de neurotoxicidad. Sólo se han realizado dos estudios de fase II en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central. El primero incluyó 28 casos que se trataron con cinco ciclos de metotrexato a dosis de 3.5 g/m² y dos ciclos de citarrabina a 3 g/m² durante dos días, seguidos de carmustina, etopósido, citarrabina y melfalán.⁷² En este estudio, 14 pacientes completaron el tratamiento planeado y cinco lograron remisión completa con supervivencia media de 26 meses después del trasplante. Fue rara la toxicidad grave producida

por el tratamiento.⁷² En otro estudio se administró la combinación de metotrexato, tiotepa y citarabina en inducción, seguida de dosis altas de carmustina y tiotepa más radioterapia hiperfraccionada.⁷³ En este ensayo, nueve de 24 pacientes lograron remisión completa. Los estudios que reportaron recaída señalaron uno de 22 pacientes con enfermedad resistente en el sistema nervioso central u ocular. El tratamiento consistió en la administración de citarabina y etopósido, seguida de dosis altas de tiotepa, busulfán y ciclofosfamida. La remisión completa se logró en 72% de los pacientes y la supervivencia a tres años en 64% de los casos.⁷⁴ Sin embargo, se detectó elevada neurotoxicidad, morbilidad y mortalidad provocada por el tratamiento, en particular en pacientes mayores de 60 años. Estos estudios demuestran la posible utilidad de dosis altas de quimioterapia vinculada con el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. Se necesitan más estudios para definir la utilidad de esta estrategia terapéutica en los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central.

Quimioterapia como tratamiento único

La quimioterapia es importante como tratamiento único en los pacientes mayores de 60 años, ya que pueden tener remisión completa con dosis altas de metotrexato. En investigaciones pequeñas, dicha estrategia tuvo eficacia del 90%.⁷⁵ En estudios prospectivos que administraron dosis altas de metotrexato como agente único, se demostró efectividad del 52 al 100% y supervivencia a dos años de 61 a 63%;^{58,60,76} el tratamiento con dosis altas de metotrexato concomitante con otros agentes quimioterapéuticos demostró supervivencia del 65 al 78% a dos años.^{77,78} La quimioterapia sola reduce los riesgos de neurotoxicidad en ancianos y se ha comprobado que la radioterapia cerebral total, después de administrar dosis altas de metotrexato, no incrementa la eficacia o la supervivencia.⁷⁹ Las dosis de metotrexato para ancianos varía de 1 a 8 g/m² y se recomienda, al igual que en la población menor de 60 años de edad, una fase de inducción de 3.5 a 8 g/m² cada dos semanas hasta obtener reacción, seguida de 3.5 g/m² cada dos semanas durante un mes como consolidación y estar en mantenimiento cada cuatro semanas durante 11 meses. Los esquemas de poliquimioterapia, en los

que se administran dosis altas de metotrexato, han tenido eficacia similar cuando se prescriben dosis menores de dicho medicamento.

Tratamiento de linfoma primario del sistema nervioso central resistente o en recaída

A pesar de los múltiples tratamientos, la mayoría de los pacientes recae. El tratamiento en estos casos no tiene recomendación estándar. Un análisis retrospectivo de 173 pacientes (24 estudios) comprobó que los enfermos con recurrencia o enfermedad progresiva y los que recibieron terapia de salvamento tuvieron supervivencia menor a 14 meses en comparación con dos meses para los que no se trataron.⁸⁰ En este análisis se identificaron al menos 26 regímenes diferentes de salvamento. Dichos esquemas implican: tratamiento con topotecán, carboplatino, etopósido, ciclofosfamida, rituximab, tiotepa y citarabina, entre otros.²¹

Linfoma leptomeníngeo

La infiltración del espacio subaracnoidal, en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central, es del 40 al 50%. El tratamiento meníngeo puede realizarse por medio de radiación craneoespinal, dosis altas de quimioterapia o quimioterapia intratecal. La primera estrategia se relaciona con mielotoxicidad importante; la indicación y eficacia de las dosis altas de quimioterapia o quimioterapia intratecal, se mantiene en discusión. La concentración terapéutica de metotrexato (10 µmol/L), en el líquido cefalorraquídeo, puede obtenerse con dosis altas de este fármaco por vía sistémica; las dosis menores a 3 g/m² alcanzan concentraciones variables en el líquido cefalorraquídeo.⁸¹⁻⁸⁴ La administración intratecal de metotrexato produce concentraciones 10 veces mayores a las alcanzadas con la administración sistémica.⁸⁴ Se han administrado fármacos de duración más prolongada, como citarabina liposomal cada 14 días.⁸⁵ La quimioterapia intracranal se vincula con mayor neurotoxicidad y meningitis química.^{63,86} Se recomienda la quimioterapia intratecal sólo en pacientes con líquido cefalorraquídeo positivo al momento del diagnóstico.⁸⁷ Algunos estudios prospectivos y retrospectivos^{58,64,68,88} indican que la quimioterapia intratecal no mejora la supervivencia, en comparación con las dosis altas de metotrexato. La

recaída leptomeníngea se relaciona con recurrencia cerebral en más del 90% de los pacientes, la cual es un factor adverso.

Linfoma intraocular

El linfoma intraocular implica infiltración linfomatosa del humor acuso, vítreo, coroides y retina; puede estar aislado u originarse por complicaciones del linfoma primario del sistema nervioso central. Los signos son visión borrosa, disminución de la agudeza visual y punto cercano. La afectación bilateral ocurre en más del 80% de los pacientes y el examen oftalmológico revela alteraciones iniciales en 90% de los casos, ya sea uveítis, vitreítis o infiltrados en la retina y en la coroides. Alrededor del 80% de los pacientes con linfoma intraocular padecen linfoma primario del sistema nervioso central y hasta 20% de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central padecerá linfoma intraocular durante el curso de la enfermedad.³³ En la mayoría de los pacientes, el tratamiento del linfoma intraocular consiste en radioterapia de la órbita y control local. Si no se administra el tratamiento sistémico, 90% de los pacientes tendrán recaída.⁸⁹ La radioterapia de la órbita produce cataratas, daño de la retina y atrofia del nervio óptico.⁹⁰ La prescripción de metotrexato intravítreo ha sido efectiva en un pequeño grupo de pacientes sin mostrar efectos secundarios importantes.⁹¹ En un estudio de cinco pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central y linfoma intraocular, se administraron dosis altas de metotrexato y se demostró eficacia completa de la enfermedad ocular, en cuatro pacientes, después de cinco ciclos.⁹² En este tipo de padecimiento, el tratamiento inicial consiste en dosis altas de metotrexato y si después de cuatro ciclos persiste la enfermedad, debe continuarse con radioterapia de la órbita.⁹³

Linfoma primario del sistema nervioso central y SIDA

La incidencia del linfoma primario del sistema nervioso central es elevada en pacientes con enfermedades que comprometen el sistema inmunitario, como la infección por VIH. Sin embargo, la incidencia de linfomas no hodgkinianos ha disminuido con la terapia antirretroviral altamente efectiva. Los pacientes con VIH tienen riesgo 200 veces más de padecer linfoma no hodgkiniano, en comparación con la población

general.⁹⁴ En estos pacientes se ha confirmado la notoria relación entre el virus de Epstein Barr^{95,96} y la sobreexpresión de bcl-2 (proteína que inhibe la apoptosis).⁹⁷ Antes del advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva, el pronóstico de los pacientes con VIH y linfoma no hodgkiniano era pobre y con supervivencia media de cinco a ocho meses.⁹⁸⁻¹⁰⁰ El linfoma primario del sistema nervioso central afecta a 1% de los pacientes con SIDA y aparece en pacientes con estadios avanzados, casi siempre con cuentas CD4 menores a 50 células/mm³.¹⁰¹ En estos pacientes, el linfoma primario del sistema nervioso central produce cambios neurológicos inespecíficos, como letargo, cefalea, confusión y pérdida de la memoria.^{102,103} Los déficit neurológicos focales incluyen: hemiparesia, parálisis de los nervios craneales, afasia y convulsiones.⁹⁶ La mayoría de los pacientes tienen fenotipo de células B.^{97,101}

Los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central que no permanecen en tratamiento tienen supervivencia media de cuatro a ocho semanas.¹⁰¹ La radioterapia incrementa la supervivencia de dos a cinco meses.¹⁰⁴ Antes que se prescribieran dosis altas de metotrexato, la supervivencia con radioterapia sola era de 14 meses, y 3 al 26% de los pacientes tenían supervivencia mayor a cinco años.¹⁰⁵ En otros pacientes se han administrado dosis altas de metotrexato (3 a 8 g/m²) IV cada 14 días, rescate con ácido folínico y tratamiento con dexametasona. Las reacciones han sido completas en 65% de los pacientes y la supervivencia es de dos años en 63% de los casos.¹⁰⁵ Una complicación devastadora en este tipo de pacientes es la leucoencefalopatía, cuya frecuencia es más alta en quienes reciben tratamientos combinados con dosis altas de metotrexato y radioterapia. El riesgo de neurotoxicidad es mayor en pacientes de más de 60 años y en los que se administra metotrexato antes de la radioterapia. Algunos estudios demuestran que el tratamiento con hidroxiurea¹⁰⁶ ocasiona la pérdida del episoma del virus de Epstein Barr en pacientes con VIH y con linfoma primario del sistema nervioso central más la infección de este virus. Además, la quimioterapia ha sugerido el efecto antitumoral con el tratamiento antirretroviral altamente efectivo. Corales y col. comprobaron que dos pacientes tratados con dicha terapia mostraron reacciones clínicas importantes,

ya que supervivían a los ocho y 21 meses después del diagnóstico.¹⁰⁷ Otros esquemas implicaron la administración concomitante con zidovudina, zidovudina más ganciclovir o zidovudina más ganciclovir e IL2. La eficacia completa fue del 43% en siete pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central y VIH.^{108,109} Por lo tanto, el tratamiento recomendado en estos pacientes es similar al de la población sin el VIH, pero incluye la administración del tratamiento antirretroviral altamente efectivo como terapia adicional.

COMENTARIO

El linfoma primario del sistema nervioso central es una enfermedad rara y agresiva, para la cual, todavía no existe consenso terapéutico. No obstante, se puede prescribir el tratamiento quimioterapéutico con dosis altas de metotrexato. Es importante realizar estudios fase II, aleatorizados y prospectivos de los que se puedan obtener datos con respecto a la reacción a un tratamiento en particular, con efecto en la supervivencia libre de la enfermedad, supervivencia global y menor toxicidad para el sistema nervioso central. Es indispensable investigar las bases biológicas de la enfermedad para tratar de predecir su comportamiento y lograr un tratamiento mejor dirigido.

REFERENCIAS

1. Ferreri JM, Blay JY, Borisch B, Borisch B, et al. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the eight International conference on malignant lymphoma, Lugano Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2407-14.
2. Plotkin SR, Batchelor TT. Primary nervous system lymphoma. *Lancet Oncol* 2001;2(6):354-65.
3. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg* 1929;18:1359-402.
4. Kinney TD, Adams RD. Reticulum cell sarcoma of the brain. *Arch Neurol Psychiatr* 1943;50:552-64.
5. Thompsett AR, Ellison DW, Stevenson FK, Zhu D. V(H) Gene sequences from primary central nervous system lymphoma indicate derivation from highly mutated germinal center B cells ongoing mutational activity. *Blood* 1999;94:1738-46.
6. CBTRUS. 1997 Annual report. 1998 Central Brain tumor registry of the United States.
7. Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, Schold SC, et al. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer* 1988;62:2461-5.
8. Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988;68:835-53.
9. Alizadeh A, Eisen MB, Davis RE, Ma C, et al. Distinct types of diffuse large B cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.
10. Migliazza A, Martinotti S, Chen W, Fusco C, et al. Frequent somatic hypermutation of the 5' noncoding region of the BCL-6 gene in B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:12520-4.
11. Larocca LM, Capello D, Rinelli A, Nori S, et al. The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from the germinal center related B cells. *Blood* 1998;92:1011-9.
12. Montesinos-Rongen M, Kueppers R, Schlutter D, Schluter D, et al. Primary central nervous system lymphomas and derived from germinal center B cells and show a preferential usage of the V4-34 gene segment. *Am J Pathol* 1999;155:2077-86.
13. Ferreri AJ, Reni M, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma: Lessons from prospective trials. *Ann Oncol* 2000;11:927-37.
14. Benke R, Lang E, Komitowsky D, Muto S, Schirrmacher V. Changes in tumor cell adhesiveness affecting speed of dissemination and mode of metastatic growth. *Invasion Metastasis* 1988;8:159-76.
15. Biondi A, Motta T, Garofalo A, Rossi V, et al. Human T cell lymphoblastic lymphoma expressing the T cell receptor gamma-delta established in immune deficient (bg.un.xid) mice. *Leukemia* 1993;7:281-9.
16. Aho R, Vaittinen S, Jahnukainen K, Kalimo H. Spread of malignant lymphoid cells into rat central nervous system with intact and disrupted blood brain barrier. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994;20:551-61.
17. Assaf N, Hasson T, Hoch-Marchaim H, et al. An experimental model for infiltration of malignant lymphoma to the eye and brain. *Virchows Arch* 1997;431:459-67.
18. Hochman J, Assaf N, Deckert-Schluter M, Wiestlwr OD, Peér J. Entry routes of malignant lymphoma into the brain and eyes in a mouse model. *Cancer Res* 2001;61:5242-7.
19. Buhring U, Herrlinger U, Krings T, Thiel R, et al. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 2001;57(3):8315-8.
20. Roman Goldstein SM, Zeifer B, Chao C, Belkin R, Neuwelt EA. MR of primary CNS lymphoma in immunologically normal patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:1207-13.
21. Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Kirchen H, et al. Response of relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma to topotecan. *Neurology* 2004;62(10):1412-20.
22. Maher EA, Fine HA. Primary central nervous system lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:346-56.
23. Neuwelt EA, Goldman DL, Dahlborg SA, Crossen J, et al. Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood brain barrier disruption: prolonged survival an preservation of cognitive function. *J Clin Oncol* 1991;9:1580-90.
24. Corry J, Smith JG, Wirth A, Quong J, Liew KH. Primary central nervous system lymphoma: age and performance status are more important than treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:615-20.
25. Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, Bullimore J, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral NHL: cerebral radiotherapy with and without cyclo-

- phosphamide, doxorubicin and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000;89:1359-70.
26. Blay JY, Conroy T, Chevreau, Thyss A, et al. High dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998;16:864-71.
27. Lawler BE, Betensky R, Hochberg F, Batcherlot T. Primary central nervous system lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1987-2001. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(Suppl 3):75-83.
28. Blay JY, Lasset C, Carrie C, Chauvin F, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with non HIV related primary cerebral lymphoma. A proposal for a prognostic scoring. *Br J Cancer* 1993;67:1136-41.
29. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, et al. A prognostic scoring system for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol* 2003; 21:266-72
30. Ponzoni M, Berger F, Chassagne C, Reni M, et al. Reactive perivascular T cell infiltrate is an independent favorable prognostic factor in primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Ann Oncol* 2002;13:264.
31. Braaten KM, Betensky R, de Leval L, Okada Y, et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:1063-9.
32. DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphoma treatment with combined chemotherapy and radiotherapy. *J Neurooncol* 1999;43:249-57.
33. Weller M. Glucocorticoid treatment for primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999;43:237-9.
34. Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E, et al. Rapid infusion of high dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary CNS lymphoma. *J Neurosurg* 1999;91:221-30.
35. DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, Cirrincione E, et al. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 1990;40:80-6.
36. Pirotte B, Levivier M, Goldmann S, Brucher JM, et al. Glucocorticoid induced long term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 1997;32:63-9.
37. Singh A, Strobo RJ, Singh MJ, Rothbaler AB, et al. Steroid induced remissions in CNS lymphoma. *Neurology* 1982;32:1267-71.
38. Vaquero J, Martínez R, Rossi E, Lopes R. Primary cerebral lymphoma: the ghost tumor. Case report. *J Neurosurg* 1984;60:174-6.
39. Ruff RL, Petito CK, Rawlinson DG. Primary cerebral lymphoma mimicking multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1979;36:598.
40. Shibata S. Sites of origin of primary intracerebral malignant lymphoma. *Neurosurgery* 1989;25:14-9.
41. Henry JM, Hefther RR, Dillard SH, Earle KL, Davis RL. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 1974;34:1293-302.
42. Murray K, Kun L, Cox J. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. Results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1986;65:600-7.
43. Chen MG, Prosnitz LR, Gonzalez serva A, Fischer DB. Results of radiotherapy in control of stage I in 11 NHL. *Cancer* 1979;43:1245-54.
44. Loeffler JS, Ervin TJ, Mauch P, Skarin A, et al. Primary lymphomas of the central nervous system: patterns of failure and factors that influence survival. *J Clin Oncol* 1985;3:490-4.
45. Uematsu M, Kondo M, Dokiya T, Oguchi Y, et al. Primary Non-AIDS related brain lymphoma. Patterns of failure following radiotherapy. *Acta Oncol* 1992;31:551-4.
46. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, et al. NHL of the brain : can high dose , large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the radiation therapy oncology group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:9-17.
47. Ott RJ, Brada M, Flower MA, Babich JW, et al. Measurements of blood brain barrier permeability in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy for primary CNS lymphoma. *Eur J Cancer* 1991;27:1356-61.
48. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced NHL . *NEJM* 1993;328:1002-6.
49. Abrey LE, Yahalom J, De Angelis LM . treatment for primary CNS lymphoma . The next step . *J Clin Oncol* 2002;18:3144-50.
50. Reni M, Ferreri AL, Garancini MP, Villa E. Therapeutic management of primary CNS lymphoma in immunocompetents patients: Results of the critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997; 8:227-234
51. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher E, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:4643-48
52. Evans WE, Hutson PR, Stewart CF, cairns DA, et al. Methotrexate cerebrospinal fluid and serum concentrations after intermediate dose methotrexate infusion . *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:301-7.
53. Pitman SW, Frei E. Weekly methotrexate calcium leucovorin rescue: effect of alkalinization on nephrotoxicity; pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS NHL. *Cancer Treat Rep* 1977;61:695-701.
54. Blay JY, Bouhour D, Carrie C, Bouffet E, et al. The C5R protocol: A regimen of high dose chemotherapy and radiotherapy in primary cerebral NHL of patients with no known cause of immunosuppression. *Blood* 1995;86:2922-9.
55. Bessell EM, Graus F, Punt JA, Firth JL, et al. Primary NHL of the CNS treated with BVAM or CHOD-BVAM chemotherapy before radiotherapy. *J Clin Oncol* 1996;14:945-54.
56. Korf E, Thiel E. Successful treatment of NHL of the CNS with BMPD chemotherapy followed by radiotherapy. *Leuk Lymphoma* 1998;30:609-17.
57. Ferreri AJ, Reni M, Dell'Oro S, Ciceri F, et al. Combined treatment with high dose methotrexate, vincristine and procarbazine without intrathecal chemotherapy, followed by consolidation radiotherapy for primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Oncology* 2001;60:134-40.
58. Cher L, Glass J, Harsch GR, Hochberg FH. Therapy of primary CNS lymphoma with methotrexate based chemotherapy and deferred radiotherapy. Preliminary results. *Neurology* 1996;46:1757-9.
59. O'Brien PC, Roos DE, Liew KH, Trotter GE, et al. Preliminary results of combined chemotherapy and radiotherapy for non AIDS primary central nervous system lymphoma. *Trans/Tas*

- man Radiation Oncology Group. *Med J Aust* 1996;165:424-7.
60. Guha-Thakusta N, Damek D, Pollack C, Hochberg FH. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma. Response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol* 1999;43:259-68.
61. Shapiro WR. High dose methotrexate in malignant gliomas. *Cancer Treat Rep* 1977;61:753-6.
62. Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D, Nussentbat F, et al. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS lymphoma and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3000-6.
63. Bessell EM, López Guillermo A, Villa S, Verger E, et al. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: An analysis of the CHOD-BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 2002;20:231-6.
64. Glass J, Shustik C, Hochberg FH, Cher L, Gruber ML. Therapy of primary central nervous system lymphoma with preirradiation methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and dexamethasone (MCHOD). *J Neurooncol* 1996;30:257-65.
65. Dent S, Eapen L, Girard A, Hugenholtz H, et al. PROMACE-MOPP and intrathecal chemotherapy for CNS lymphomas. *J NeuroOncol* 1996;30:25-30.
66. Ng S, Rosenthal MA, Ashley D, Cher L. High dose methotrexate for primary CNS lymphoma in the elderly. *Neuro-Oncol* 2000;1:40-4.
67. O'Neill BP, O'Fallon JR, Earle JD, Colgan JP, et al. Primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: Survival advantages with combined initial chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:663-73.
68. Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary CNS lymphoma: Long-term outcome. *J Neurosurg* 1994;81:188-95.
69. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58:1513-20.
70. Sharis CM, Hochberg FH, Thonston AF, et al. Is there a role for cranial radiotherapy after primary high dose intravenous methotrexate in primary central nervous system lymphoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(Suppl 3):327.
71. Doolittle ND, Miner ME, Hall WA, Siegal T, et al. Safety and efficacy of a multicenter study using intra-arterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors. *Cancer* 2000;88:637-47.
72. Abrey L, Moskowitz C, Mason W, Stewart D, et al. A phase II study of intensive methotrexate and cytarabine followed by high dose beam chemotherapy with autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:53-55.
73. Illerhaus G, Marks R, Derigs G, et al. High dose chemotherapy with autologous PBSCT and hyperfractionated radiotherapy as first line treatment for primary CNS lymphoma: Update of a multicenter phase II study. *Onkologie* 2001;54(suppl 6):14.
74. Soussain C, Suzan F, Hoang Xuan K, Cassoux N, et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:742-9.
75. Freilich RJ, Delattre JY, Monjour A, DeAngelis LM. Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients. *Neurology* 1996;46:435-9.
76. Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, Kortmann RD, et al. German cancer society neuro-oncology working group NOA-03 multicenter trial of single agent high dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2002;51:247-52.
77. Sclegel U, Pels H, Glasmacher A, Kleinschmidt R, et al. Combined systemic and intraventricular chemotherapy in primary CNS lymphoma. A pilot study. *J Neurosurg Psychiatry* 2001;71:118-22.
78. O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, et al. Phase II Multicenter study of brief single agent in methotrexate followed by irradiation primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:519-26.
79. Glantz MJ, Cole BF, Recht L, Akerley W, et al. High dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecral chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998;16:1561-7.
80. Tyson RM, Siegal T, Doolittle ND, Lacy C, et al. Current status and future of relapsed primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44(4):627-33.
81. Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: Distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med* 1975;293:161-6.
82. Camilleri-Broet S, Martin A, Moreau A, Angonin R, et al. Primary central nervous system lymphoma in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. *Groupe Ouest Est d'étude des Leucénies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS)*. *Am J Clin Pathol* 1998;110:607-12.
83. Borsi JD, Moe PJ. A comparative study on the pharmacokinetics of methotrexate in a dose range of 0.5 to 33.6 g-m2 in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1987;60:5-13.
84. Slevin ML, Piali EM, Aherne GW, Harvey VJ, et al. Effect dose and schedule on pharmacokinetics of high dose cytosine arabinoside in plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Oncol* 1983;1(9):546-51.
85. Jaekle KA, Phuphanich S, Bent MJ, Aiken R, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow release formulation of cytarabine. *Br J Cancer* 2001;84:157-63.
86. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:859-63.
87. Schultz C, Scott C, Sherman W, Donahue B, et al. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dexamethasone for primary CNS lymphoma: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol* 1996;14:556-64.
88. Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002;58:175-8.
89. Margolis L, Fraser R, Lichten A, Char DH. The role of radiation therapy in the management of ocular reticulum cell sarcoma. *Cancer* 1980;45:688-92.
90. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, et al. Radiation optic neuropathy. *Ophtalmology* 1982;89:1489-93.
91. Fishburne BC, Wilson DJ, Rosenbaum JT, Neuweit EA. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. *Arch Ophtalmol* 1997;115:1152-6.
92. Batchelor TT, Hochberg FH, O'Neill A, Alavi J, et al. The

- treatment of primary central nervous system lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;9:711-5.
93. McAllister LD, Doolittle ND, Lacy CA, Chan BKS, Neuwelt EA. Intra-arterial carboplatin based chemotherapy for relapsed non-AIDS primary CNS lymphoma. Neurology 1999;52(Suppl 2):247.
 94. Cote TR, Bigger R, Rosenberg CS. NHL among people with AIDS. Int J Cancer 1997;73:645-50.
 95. Gates AE, Kaplan L. Biology and management of AIDS associated non-Hodgkin's lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am June 2003;17(3):821-41.
 96. Kaplan L. HIV associated lymphomas. AIDS Clin Rev 1997;98:349-73.
 97. Gaidano G, Capello D, Carbone A. The molecular basis of acquired immunodeficiency syndrome related lymphomagenesis. Sem Oncol 2000;27:431-41.
 98. Kaplan LD, Abrams D, Feigal E, McGrath M, et al. AIDS associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. JAMA 1989;261:719-24.
 99. Levine A. AIDS related lymphoma: clinical aspects. Semin Oncol 2000;27:442-53.
 100. Strauss D. Human immunodeficiency virus associated lymphomas. Med Clin North 1997;81:495-510.
 101. Northfelt DW, Volberding P, Kaplan LD. Degree of immunodeficiency at diagnosis of AIDS associated non-Hodgkin's lymphoma in San Diego. Proc Am Soc Clin Oncol 1992;17:855-60.
 102. Gill PS, Levine A, Meyer RP, Boswell WD, et al. Primary central nervous system lymphoma in homosexual men. Clinical, immunologic and pathologic features. Am J Med 1985;78:742-8.
 103. DeMario MD, Liebowitz D. Lymphomas in the immunocompromised patient. Sem Oncol 1998;25:492-502.
 104. Goldstein JD, Dickson D, Moser FG, Hirschfeld AD, et al. Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome. A clinical and pathologic study with results of treatment with radiation. Cancer 1991;67:2756-65.
 105. Jacomet C, Girard P, Lebret MG, Ferese VL, et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. AIDS 1997;11:1725-30.
 106. Frieberg AS, Slobod K, Taylor GH, et al. EBV targeted therapy for AIDS related PCNSL. Presented at the Am Soc of Hem Meeting. San Francisco, 2000.
 107. Corales R, Taeg A, Rehm S, et al. Regression of AIDS related CNS lymphoma with HAART. Presented at the XIII International AIDS conference. Durban, South Africa 2000.
 108. Peng R, Baiocchi R, Schmalbrock P, et al. Combination antiviral therapy for treatment of PCNSL associated with EBV. Presented at the Third National AIDS Malignancy Conference. Bethesda MD, 1999.
 109. Raez L, Cabral L, Cai J, et al. Antivirals induce apoptosis in AIDS related PCNS NHL Presented at the third national AIDS malignancy conference, Bethesda, 1999.

NMS Medicina interna, 5^a ed.

752 págs. 1 tinta. 21 x 27.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005

ISBN 970-10-5705-8

AUTOR: MYERS, Allen R. Dean and Professor of Medicine Temple University School of Medicine Associate Vice President Temple University Health Science Center Philadelphia, Pennsylvania.

NMS Medicina interna continúa ofreciendo en esta nueva edición información práctica, comprensible y directa para reforzar y estudiar los aspectos principales de la medicina interna, punto crucial para tener éxito en una de las residencias más competidas y diversas de la medicina.

Esta quinta edición ha sido completamente revisada y actualizada para presentar al lector toda la información que necesita para tener éxito durante los rotatorios de medicina y el paso 2 del USMLE.

Su fácil estructura, organizada por aparatos y sistemas, permite revisar los puntos esenciales del diagnóstico y el tratamiento de las principales patologías en formato de resumen, lo que ofrece ventajas de lectura rápida, tanto para el estudio como para el recordatorio durante la práctica.

Además, incluye un capítulo sobre dermatología que abarca los trastornos que probablemente se encuentren en los rotatorios de medicina, un CD-ROM al final del libro con más de 60 imágenes a color y todo el material de preguntas y respuestas, así como una amplia sección con casos de estudio que permite no sólo obtener las bases científicas de la medicina interna sino además encontrar su aplicación en la labor cotidiana de estos especialistas, que representan para la salud pública un importante elemento de atención, y para el especialista la entrada y conocimiento a la subespecialidad, indispensable en la complejidad médica de los tiempos actuales.