

Con el aval científico de:

**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

Organizado por

**GOTEL**   
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

# VII Curso **GOTEL** de Formación en Linfomas

## **Linfoma primario cerebral**

Dra Ruth Álvarez Cabellos  
*Hospital Virgen de la Salud Toledo*

---

# Definición

- Linfoma **extranodal limitado al SNC** : cerebro, leptomeninges, globo ocular, médula espinal y parte intracraneal de pares craneales.
-

---

# Epidemiología

- **2012 CBTRUS**

- 1355 nuevos casos año
- **Mediana 65 años**
- 1.7% linfomas
- 2.2% de los primarios cerebrales
- 0.45/100.000 hab
- hombre/mujer :1.33

- **En ID ha disminuido** la incidencia desde 1999

- **Aumento en inmunocompetentes**

---

---

# Factores de riesgo

- INMUNODEPRESION:
  - **Congénitas:** Wiskott-Aldrich, ataxia-telengectasia, ID combinada severa, trastorno inmunoproliferativo ligado al sexo.
  - **Autoinmunes** :Lupus, AR, Sjögren
  - **Adquirida** :SIDA, pac transplantados
    - Papel del EBV ,activación del virus por IHQ y PCR en biopsias y LCR*
  - EDAD
-

---

# Patogenia

- Se origina en las células del centro germinal, en las células B destinadas a ser células de memoria que expresan Ig M.
- Varios estudios dirigidos a encontrar un perfil de expresión génica propio del linfoma cerebral
  - En comparación con Linfomas sistémicos
  - Difíciles de realizar :pocas muestras ,necesidad de tej cerebral sano

*Montesinos-Rongen Blood 2009*

*Montesinos-Rongen Leukemia 2008*

*Rubenstein Blood 2006*

*Tun Blood 2006*

---

# Patogenia

1. **Translocaciones cromosómicas:**  
BCL6, genes de Ig

2. **Pérdidas y/o ganancias de material genético:** BCL2 y MALT1.

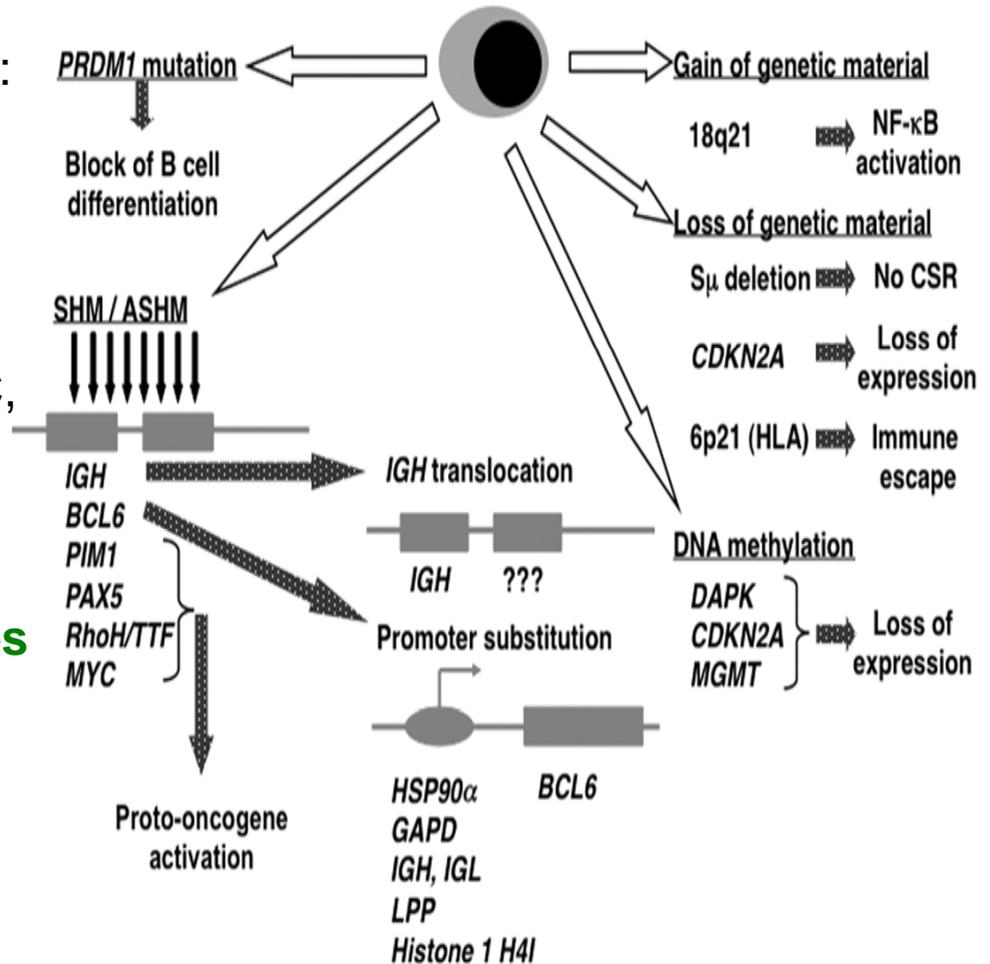
3. **Mutaciones en oncogenes:** MYC, PAX5, PIM1, Rho/TTF que darán lugar a hipermutaciones somáticas aberrantes

4. **Mutaciones en genes supresores de tumores:** PRDM1 (diferenciación de células b)

5. **Inactivación de genes por metilación:** DAPK, MGMT, CDKN2A

6. **Activación de NF-  $\kappa$   $\beta$**

## Model for pathogenesis of PCNSL



Montesiones-Rongen Blood 2009

---

# Patogenia

## ■ INTERACCION LINFOMA Y SNC

- Liberación de citoquinas (IL4 y IL10) q producirían regulación negativa del sistema inmune
- Alta frecuencia del reordenamiento IGHV4-34 (expansión y persistencia de células b en SN)
- Aumento de osteopontina (SPP1), implicada en migración de células B, tropismo SNC, fenotipo más agresivo

---

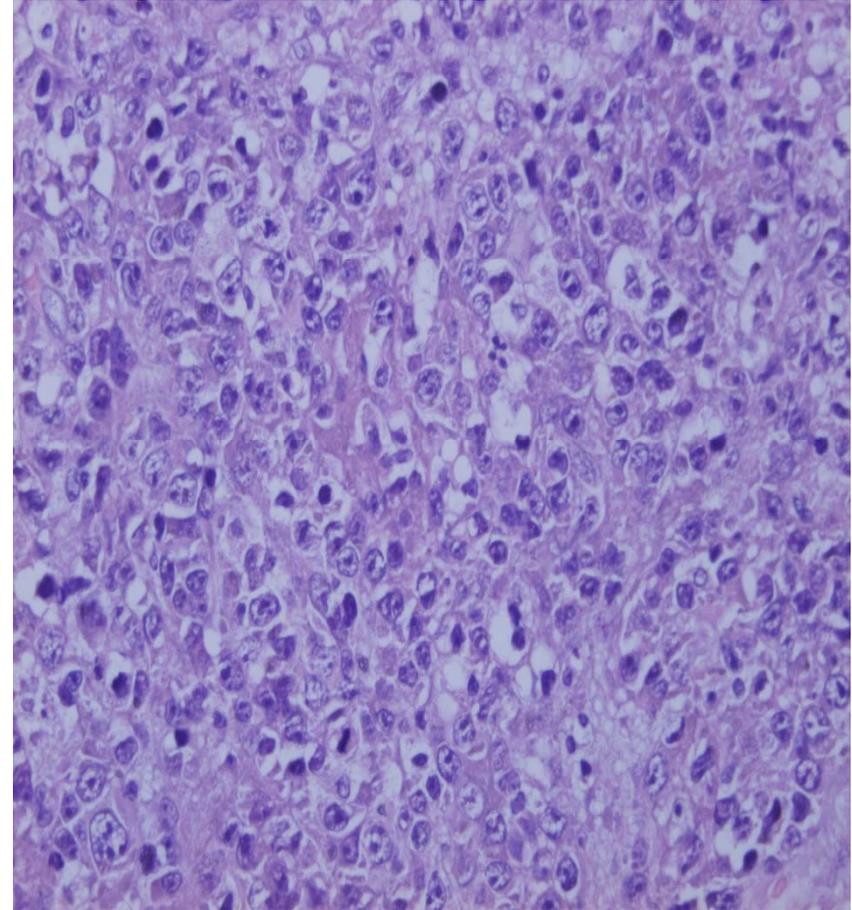
# Histología

- Linfoma B difuso de célula grande (90-95%)
  - Otras histologías :
    - Burkitt (5%)
    - Linfoblásticos (5%)
    - Zona marginal (3%)
    - Linfoma T(2-3%)
-

---

# Histología

- ❑ Linfocitos b grandes
- ❑ Patrón difuso
- ❑ Crecimiento concéntrico a los vasos sin invadir la luz
- ❑ Ausencia de necrosis en empalizada
- ❑ Ausencia de proliferación vascular



---

# Inmunohistoquímica

- CD20 (+)
  - CD19 (+)
  - BCL6 (+) ,60-80%
  - MUM1(+)
  - CD10 (+) solo 10%
  - MIB1 alto
-

---

# Localización

- Supratentoriales (85%) en sustancia gris profunda, más frecuente en lóbulos frontales, núcleos profundos de la base y a nivel periventricular
  - Distribución por localizaciones :
    - Hemisferios cerebrales (38%)
    - Tálamo/ganglios basales (16%)
    - Cuerpo calloso (14%)
    - Region periventricular (12%)
    - Cerebelo( (9%)
  - Lesiones únicas (60%).en ID lesiones múltiples hasta 80%
-

---

# Localización

- Pueden infiltrar los tejidos subependimarios y a través de LCR llegar a meninges
  - Rara la afectación exclusiva leptomenigea
  - **Linfoma de la médula espinal** :muy infrecuente y px infausto ,a nivel cervical bajo o dorsal alto.
-

---

# Clínica

- Crecimiento rápido
  - Tiempo de **síntomas** hasta el **dx** :2-4m
  - Múltiples especialidades consultadas previamente
  - **No presentan síntomas B**
  - La clínica va a depender de la localización y de la presencia de HT intracraneal
-

---

# Clínica

- Síntomas focales (50-70%)
  - Trastornos neuropsiquiátricos (40%)
  - Ht intracraneal (40%)
    - Crisis comiciales (14%)
    - Neuropatía craneal (<10%)
    - Síntomas oculares (4%),afectación ocular 20-25%
    - Radiculopatía
-

---

# Diagnostico y estudio de extensión

- Historia clínica y EF.
  - **Evaluación de funciones cognitivas (minimental)**
  - Análisis
  - **Exploración oftalmológica :lámpara de hendidura**
  - **Estudio del LCR**
  - BMO
  - TAC CRANEAL
  - **RMN CEREBRAL**
  - TAC T/A/P
  - Eco testicular
  - PET ??
-

---

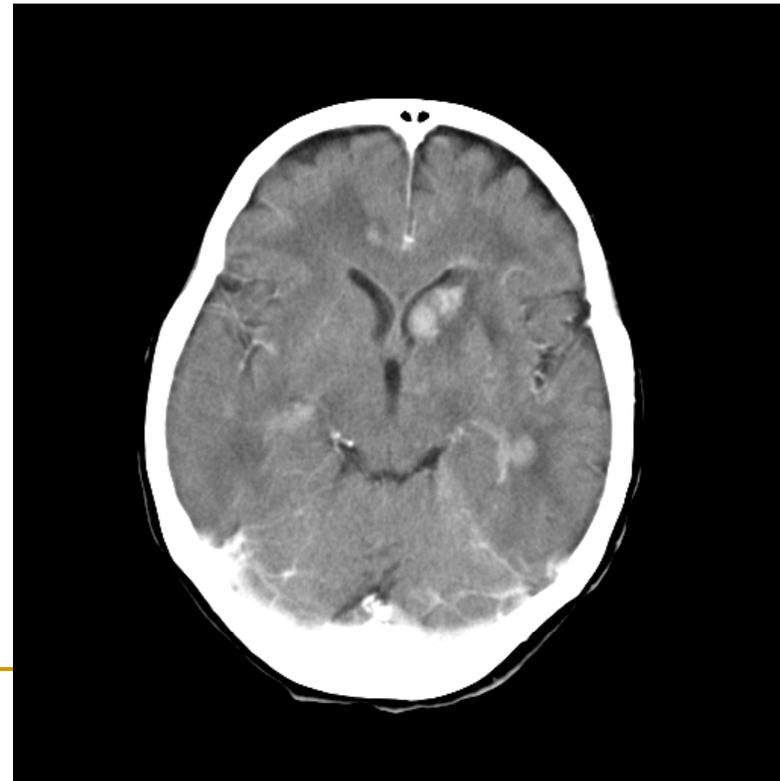
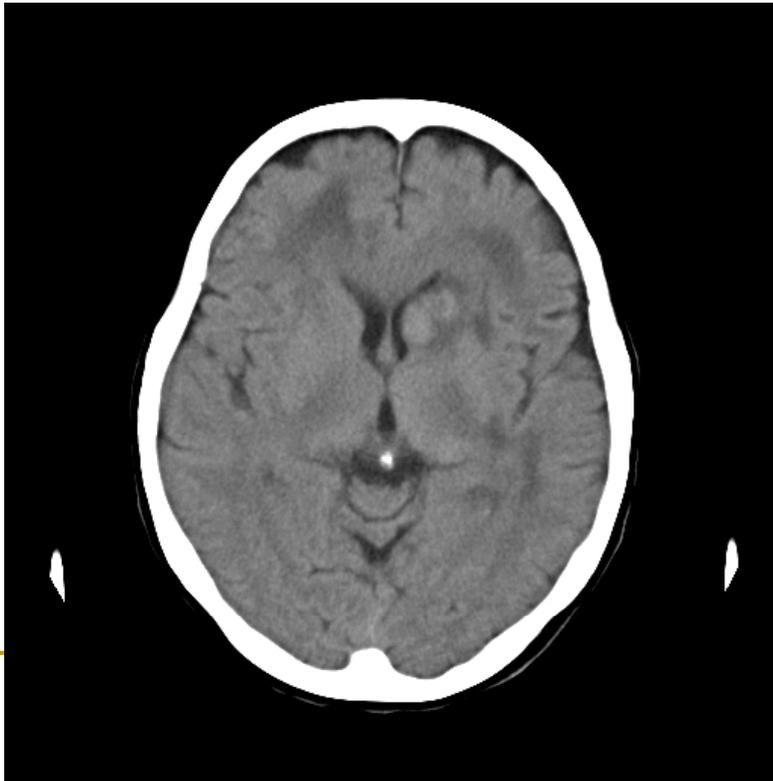
# Diagnostico y estudio de extensión

- LCR :(+ 18-35%)
  - Aumento de linfocitos
  - Proteinorraquia
  - Glu normal
  - Citometría de flujo

# Diagnostico y estudio de extensión

- **TAC CRANEAL :**

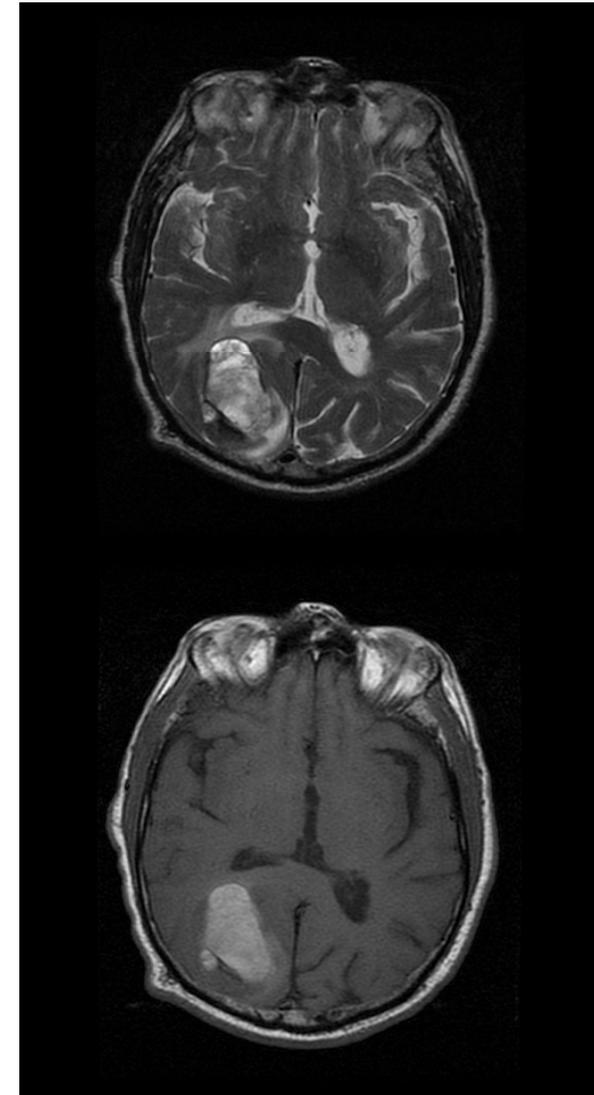
- Iso/hiperdensas sin contraste
- Con menos edema que otros tumores
- Con contraste realzan de modo homogéneo sin centro hipodenso



# Diagnostico y estudio de extensión

## ■ RMN cerebral

- ❑ Hipointensa en T1
- ❑ Iso/hiperintensa en T2
- ❑ Con contraste realce en general
- ❑ No suelen presentar calcificaciones ni hemorragias
- ❑ En ID hasta un 50% captación en anillo



---

# Diagnóstico y estudio de extensión

## ■ PET:

- ❑ No es un procedimiento estándar
- ❑ Evaluación inicial :7% enf sistémica,5% otros tumores y 13 falsos +
- ❑ Papel en el diagnostico diferencial con otros tumores o infecciones ?

---

# Pronóstico

- Muy malo
  - Sin tratamiento SG 2-3 m
  - Peor que los linfomas B de célula grande sistémicos
-

---

# Índices pronóstico

- **IELSG** (International Extranodal Lymphoma Study Group)
  - EDAD > 60
  - ECOG >1
  - LDH > Normal
  - PROTEÍNAS LCR > Normal
  - Afectación estructuras profundas

## SUPERVIVENCIA A LOS DOS AÑOS

- PUNTUACIÓN 0-1            80%
  - PUNTUACIÓN 2-3            48%
  - PUNTUACIÓN 4-5            15%
-

# Indices pronóstico

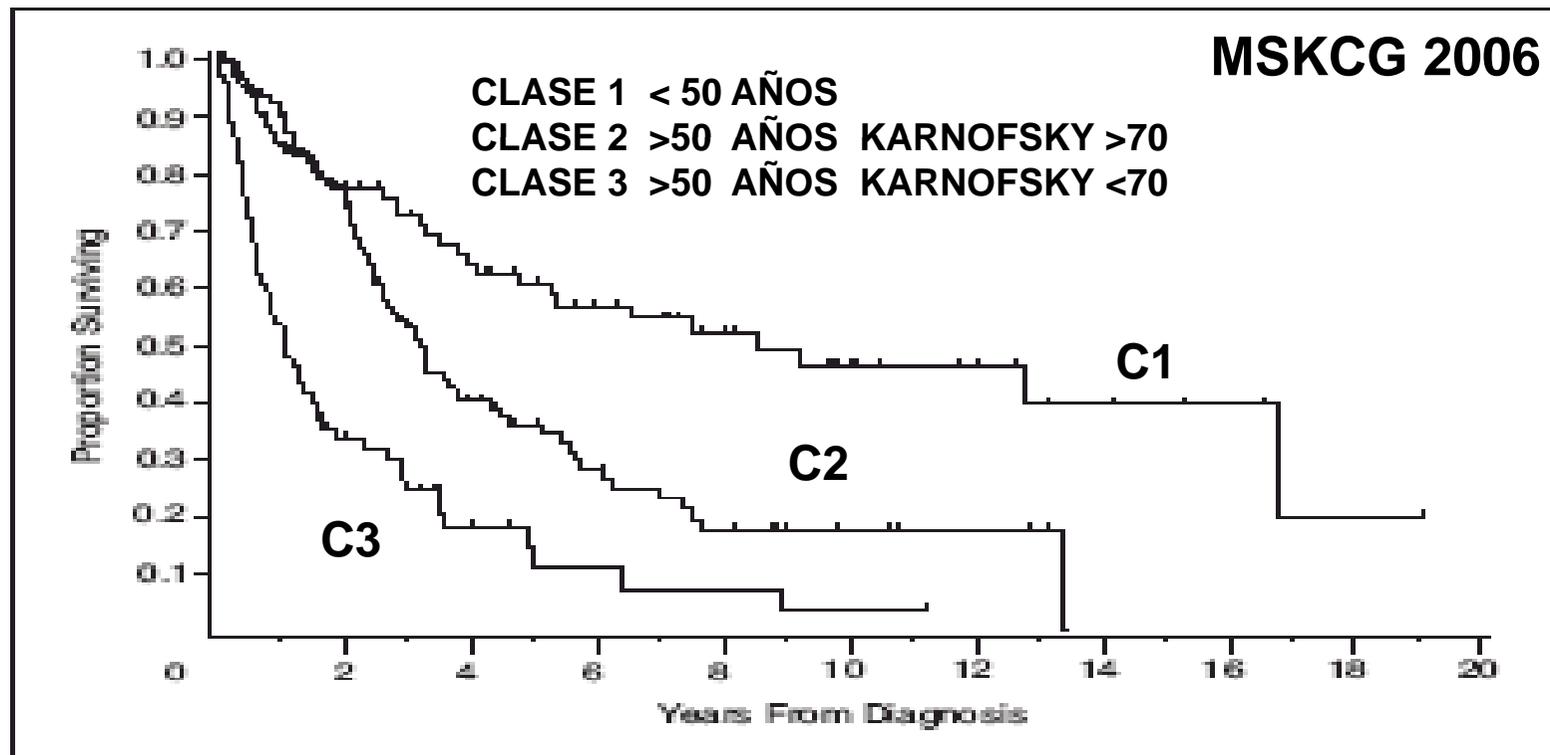


Fig 1. Kaplan-Meier curve showing overall survival of the 282 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC; New York, NY) primary CNS lymphoma patients stratified by recursive partitioning analysis classification. Age younger than 50, class 1; age older than 50 and Karnofsky performance score (KPS) higher than 70, class 2; age older than 50 and KPS less than 70, class 3.

---

# Tratamiento: cirugía

- Papel diagnóstico
- **Biopsia estereotáxica**
- La resección parcial o total no mejora el pronóstico y puede aumentar las secuelas (40% complicaciones en pac resecados )
- Estudio retrospectivo :SG 1 año
  - 56.6% resección completa
  - 31.8% resección parcial
  - 48.4% solo biopsia

*Liu BL, Oncol Rep 2009; Bataille B, Neuro Surg 2000*

---

---

# Tratamiento: corticoides

- Gran actividad en linfoma (resp. completas del 40%)
  - Tumor fantasma
  - Evitar antes del dx
  - Solo emplearlos en caso de alto riesgo para el paciente
  - No producen remisiones duraderas,
  - Marcador pronostico:
    - Respondedores :117 m
    - No respondedores :5.5 m
-

---

# Tratamiento :radioterapia

- Tumor radiosensible
- Tratamiento estándar históricamente
- Solo indicada en monoterapia en pac con contraindicación a QT
  - 40-50 Gy
  - Media de SG 12-16 m
  - SG a 5 años: 18%
- **NEUROTOXICIDAD**

---

# Tratamiento: metotrexate

- Fármaco fundamental por su capacidad de atravesar BHE
  - Estudios en **monoterapia** : dosis de MTX es de 8 gr /m<sup>2</sup>
    - Herrlinger U.NOA-03: RC 30%
    - Batchelor T.NABTT-06 .RC 52% ,SG 55.4m
    - Guha-Thakurta :RC 65%,SLE 17 m, SG 30 m
-

---

# Tratamiento: metotrexate

## ■ Dosis adecuada :

- ❑  $> 3 \text{ gr /m}^2$ , aumenta la spv frente a dosis más bajas
- ❑ Dosis de  $8 \text{ gr /m}^2$  aumenta la toxicidad
- ❑ Las dosis mas empleadas son entre  $3 \text{ y } 4 \text{ gr/m}^2$

## ■ Velocidad de infusión

- ❑ Mejor en 3 horas que en 24 horas

## ■ Periodicidad y número de ciclos

- ❑ No está claro si cada 14 ó 21 días
-

---

# Tratamiento combinado: QT + RT

La combinación de HD-MTX y RT es el tratamiento estándar en la actualidad

- Varios fases II:
    - RCC: 69-87%
    - SLP > 20m
    - SG 2 años: 62-85%
  - En la mayoría de los estudios se emplea poliQT con el objetivo de aumentar la eficacia
  - Principal problema: aumento de neurotoxicidad
-

---

# Neurotoxicidad

## RADIOTERAPIA

- **Aguda**
- **Precoz** (hasta 3 meses de finalizar RT)
  - Apatía y somnolencia, sin alteraciones focales
  - Radionecrosis que puede responder a corticoides

## QUIMIOTERAPIA

- **Encefalopatía aguda transitoria:**  
confusión, somnolencia y signos focales
-

---

# Neurotoxicidad tardía

- Incidencia acumulativa 25-35% a los 5 años y 30 % mortalidad relacionada.
  - **Leucoencefalopatía** :
    - Más frecuente en tto combinados y en mayores de 60 años
    - Disfunción cognitiva progresiva por atrofia cerebral
    - Demencia, psicosis orgánicas, alteraciones afectivas y sd confusional
  - **Radionecrosis**: dependiente de la dosis fraccionamiento y edad
-

---

# Tratamiento

## ■ Reny y cols 2001

- ❑ estudio retrospectivo: 19 estudios prospectivos
  - ❑ 288 pacientes tto. qt. con hd mtx con o sin rt.
  - ❑ Concluye :
    - ❑ **MTX > 3g/m<sup>2</sup> mejora la supervivencia**
    - ❑ **Mejor: Citarabina dosis altas**
    - ❑ **No mejor: Mtx intratecal, Antraciclinas, Ciclofosfamida y Vincristina**
    - ❑ **Peor: Nitrosureas**
    - ❑ **RT diferida en pacientes en RC no empeora la supervivencia**
-

---

# Tratamiento combinado: QT + RT

## ■ DeAngelis LM. JCO 2002

- ❑ 102 pac.
- ❑ MTX (2.5 gr/m<sup>2</sup>)/vincristina/procarbaccina  
→RT→citarabina altas dosis
- ❑ MTX intratecal
- ❑ RG :95% ;SLP 24m;SG 36.9
- ❑ Edad factor px imp:<60 a SG 50.4m  
>60 a SG 21.8m
- ❑ 15 % severa neurotoxicidad

*DeAngelis LM.jco 2002*

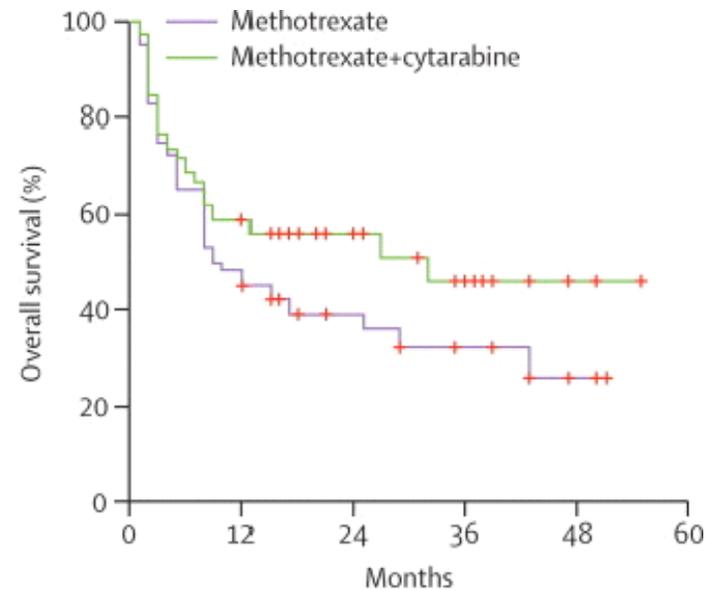
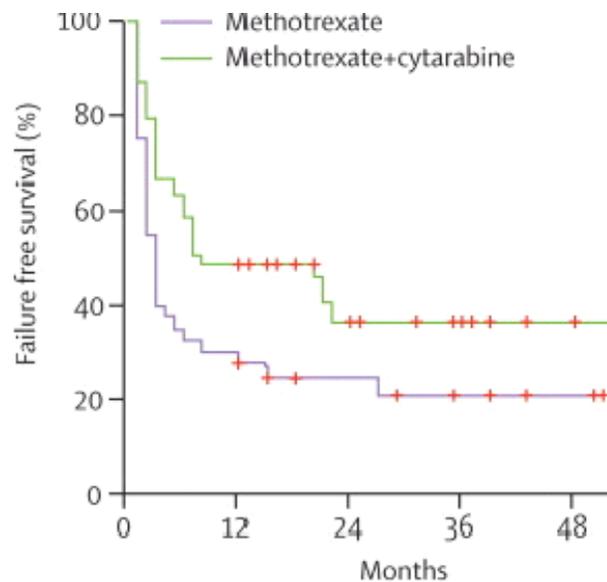
---

# Tratamiento combinado :QT + RT

## ■ ESTUDIO IELGS-20

- ❑ Fase II randomizado, 79 pacientes
- ❑ Compara HD-MTX (3.5 gr /m<sup>2</sup>) cada 21d +/- Ara-C (2 gr/m<sup>2</sup>) seguido de RT.
- ❑ RC :46% vs 18%
- ❑ SG 3 años: 46% vs 32%

*Ferreri AJ Lancet 2009*



---

# Tratamiento combinado: QT + RT

- Hay publicados más estudios con poliqui, todos con HD-MTX
    - Poortmans, JCO 2003
    - Pels, H. JCO 2003 (protocolo BONN)
    - Ferreri, Neurology 2006 (régimen MATILDE)
  - La **TR** 71-94% y **SLP** 13-24 m
  - Alta toxicidad ,muertes tóxicas del 15 %
-

---

# Tratamiento

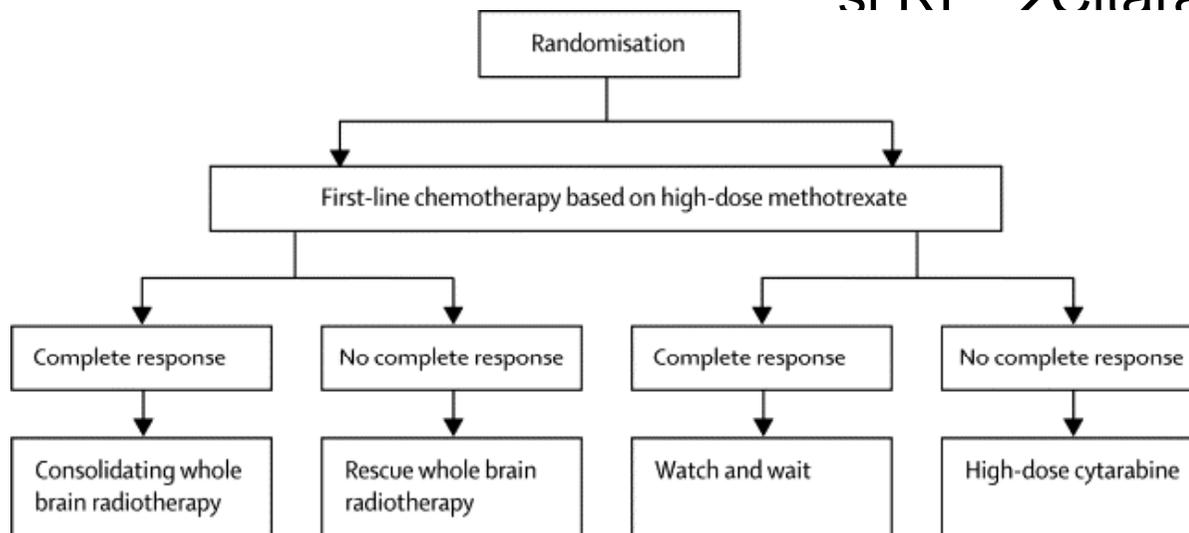
En un intento por disminuir la neurotoxicidad:

- **Evitar** la RT en pacientes con RC tras la QT
  - **Disminuir** la dosis de RT
-

# Tratamiento

## ■ ENSAYO G-PCNSL-SG1

- N 551, (tto 318)
- HD-MTX +/- ifosfamida
- Dos grupos :-RT (idpte de resp) 45 Gy
  - No RT : si RC →seguimiento
  - si RP →Citarabina HD



*Thiel Lancet Oncol 2011*

---

# Tratamiento

## ENSAYO G-PCNSL-SG1

- **Resultados :**
    - RT: SLP 18.3m SG 32.4m
    - No-RT .SLP 11m SG 37.1m
  - Los autores concluyen que se puede omitir la RT en el tratamiento de linfoma cerebral
  - **Múltiples críticas :**
    - No cumple el objetivo ppal
    - Violaciones graves de protocolo (30%)
    - Muchos centros, poca experiencia
    - Neurotoxicidad ?
    - Múltiples sesgos
-

# Tratamiento

## ■ SHAH JCO 2007

MTX 3.5 g/m<sup>2</sup> en 2h./ 15 días

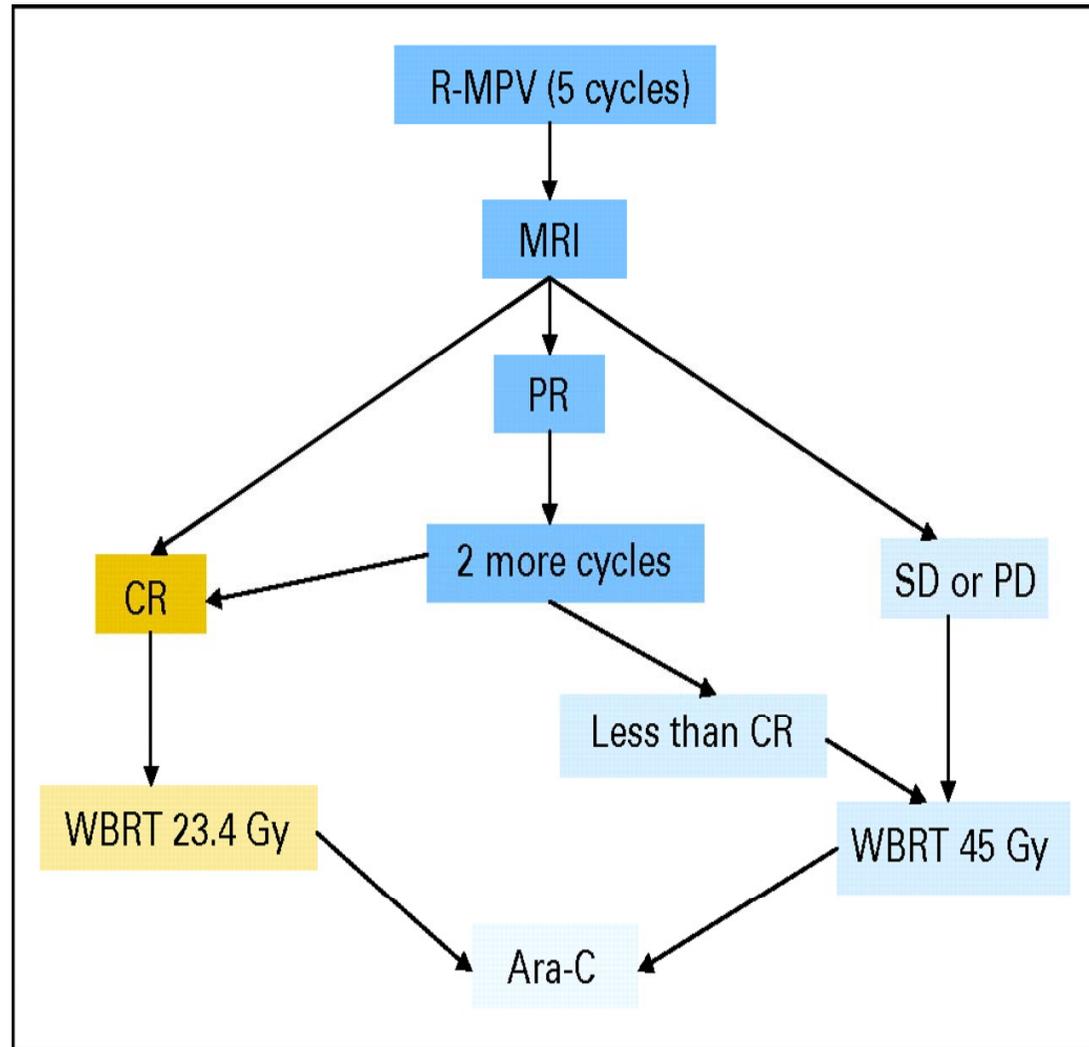
Vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup> día 2

Procarbacin 100 mg/m<sup>2</sup>/día días 2-8 (ciclos 1, 3, 5.)

Rituximab 500mg/m<sup>2</sup> IV día 1

Ciclos cada dos semanas 5 ó 7

*Shah G D et al. JCO 2007*



---

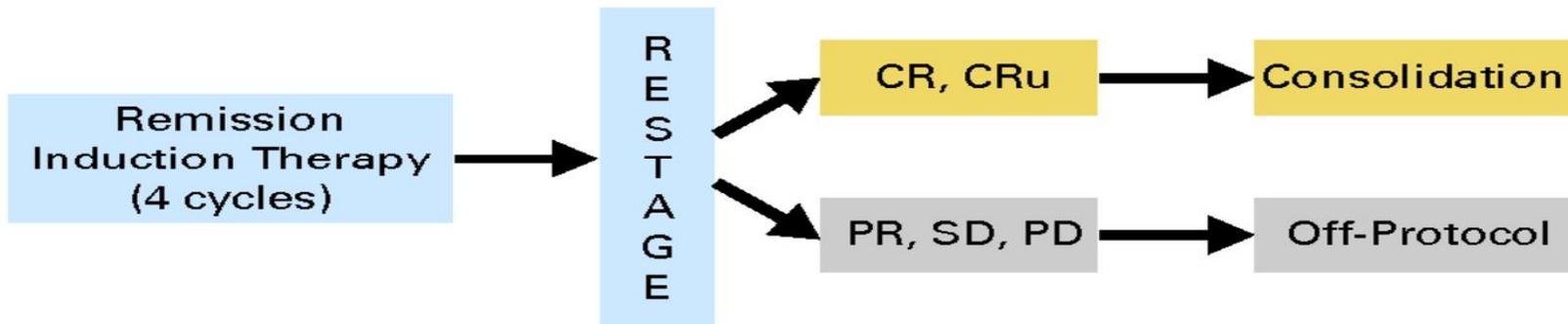
# Tratamiento

<i>EVALUACIÓN TRAS Qt.</i>	<i>RESPUESTA COMPLETA</i>	<i>RESPUESTA GLOBAL</i>
TRAS 5 CICLOS	44%	93%
TRAS 7 CICLOS	78%	93%

- ❑ The addition of rituximab to MPV increased the risk of significant neutropenia requiring routine growth factor support.
  - ❑ Additional cycles of R-MPV nearly doubled the CR rate.
  - ❑ Reduced-dose WBRT was not associated with neurocognitive decline, and disease control to date is excellent
-

# Tratamiento

## ■ CALGB 50202 (*Rubenstein, JCO 2013*)



### Remission Induction Therapy: MT-R (14-day cycle)

Day 1 Methotrexate 8 grams/m<sup>2</sup> IV over 4 hrs

Day 2 Leucovorin 100 mg/m<sup>2</sup> every 6 hrs, until methotrexate < 0.05 mM

Day 3 Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV cycles 1 through 6

Day 7-11 Temozolomide 150 mg/m<sup>2</sup> PO (odd cycles only)

### Consolidation Therapy: EA

Day 1-4 Etoposide 40 mg/kg continuous IV over 96 hrs

Day 1-4 Cytarabine 2 gm/m<sup>2</sup> IV over 2 hrs every 12 hrs × 8 doses

---

# Tratamiento

- **CALGB 50202** (*Rubenstein , JCO 2013*)
    - RCC tras la inducción 66%
    - Seguimiento de 5 años ;la mediana de PFS fue 4 años.
    - La SG no se había alcanzado
    - Resultados comparables a regímenes previos que incluían RT
-

---

# Tratamiento

## TRASPLANTE AUTOLOGO

- ❑ **AbreyLE.**(JCO 2003):HD-MTX , citarabina , BEAM,t,resp 57 %,alta tasas de recaidas
  - ❑ **Colombat** (Bone Marrow Transplant 2006)PFS 40 m.
  - ❑ **Brevet M**(Eur J Haematol 2006).
  - ❑ **Illerhaus** (JCO 2006) (Haematologica 2008), con Thiotepha,solo RT a los que no responden
-

---

# Tratamiento

## TRANSPLANTE AUTOLOGO

- ❑ Todos incluyen HD-MTX : monoterapia (RC 14-21%), poli QT(MVBP) con RC 44%.
  - ❑ QT intratecal
  - ❑ Diferencias en el regimen de acondicionamiento :BEAM y Thiotepa
  - ❑ Eficacia : HD-MTX → BEAM :SG 4 años 60-75%  
HD-MTX →Thiotepa :SG 5 años 87%
  - ❑ No bien medida la neurotoxicidad
-

---

# Tratamiento

## **Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation**

- ❑ 105 pac, retrospectivo
- ❑ Solo la edad es factor px.
- ❑ Respuestas globales : 95%
- ❑ SG 5 a : 79%
- ❑ PFS 85 m; SG 121 m.

*Schorb, Haematologica 2013*

---

---

# Tratamiento de las recurrencias

## □ Retratar con HD-MTX,:

- en respondedores previos
- análisis retrospectivo
- 91% respuestas
- SG 61.9 m desde el 1 rescate

*Plotkin SR ,Clin Cancer Res 2004.*

## □ Radioterapia :

- Series pequeñas, con 36 Gy
- Respuestas 74-79%
- SG 10-16 m

*NguyenJCO 2005  
Hottinger Neurology 2007*

---

---

# Tratamiento de las recurrencias

- ❑ Permetrexed *Raizer Cancer 2012*
  - ❑ Temozolamida *Makino Jneurooncol 2012*
  - ❑ Rituximab más temozolamida *Enting Neurology 2007*
  - ❑ Topotecan *Fischer Ann Oncol 2006*
  - ❑ Transplante autólogo
-

---

# Ensayos clínicos en marcha

- ❑ El papel de Rituximab
  - ❑ Sustitución de RT por QT altas dosis seguida de autotrasplante
  - ❑ Dosis bajas de RT
  - ❑ Nuevos agentes :
    - Lenalidomida
    - Pomalidomida
    - temsirolimus
-

---

# CONCLUSIONES

- ❑ Difícilmente curable
  - ❑ Equilibrio entre eficacia y toxicidad
  - ❑ Tto estandar TODAVIA QT/RT
  - ❑ Evitar RT en pac en RC sobre todo mayores de 60 años
  - ❑ Dosis bajas de RT
-

