

Diagnóstico y tratamiento de pacientes con linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSN) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

RAEZ Luis E*, MD. ANGULO Juanita*, MD. RESTREPO Alvaro*, MD.

SUMMARY

The incidence of Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) is increasing rapidly. PCNSL is an important lethal complication in AIDS patients. *Objective:* Our objective was to study the natural history and prognostic factors for survival in patients with AIDS related PCNSL. *Material and methods:* This is a retrospective cohort study of 75 patients with the diagnosis of AIDS related PCNSL followed at Jackson Memorial Hospital University of Miami. *Results:* The median age was 37 years. Males comprised 84% of the patients and 55% of the patients were Hispanic. The most common HIV risk factors were homosexuality and multiple sexual partners. The median CD4 count was 15/~L and the median LDH was 1.5x normal. CT Scans of the brain showed multiple lesions in 44% of the patients. Single-Photon Emission CT Scan (SPECT) Thallium-201 of the brain was performed in 2/3 of patients. The most common histologies were immunoblastic and large cell lymphoma. Cranial radiation was given to 72% of the patients and 55% of them did not completed. The median survival of the group was 1.3 months. Univariate and multivariate analysis showed that longer survival was associated with good performance status (ECOG=1-2 Vs 3-4). The presence of prior opportunistic infections, risk factors for AIDS, CD4 counts, level of LDH, ethnicity, gender, duration of symptoms before diagnosis, and race did not influence survival. *Conclusions:* PCNSL is a neoplasm with a very poor prognosis and short survival even with CNS radiation therapy. Performance status appears to be the main prognostic factor for survival. No significant differences in presentation or outcome were detected between the Hispanic and non-Hispanic patients. (*Rev Med Hered 1999; 10: 96-104*).

KEY WORDS: Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL), Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), Central Nervous System neoplasms, Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL), Cranial Radiotherapy.

RESUMEN

La incidencia del linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) ha crecido rápidamente. El LPSNC es una complicación letal en pacientes con SIDA. *Objetivo:* Nuestro objetivo fue estudiar la historia natural, métodos diagnósticos, al tratamiento y los factores pronósticos para la supervivencia de 75 pacientes con LPSNC y SIDA seguidos en el Jackson Memorial Hospital/Universidad de Miami. *Resultados:* La edad media fue de 37 años. El 84% de los pacientes eran hombres y el 55% hispanos. Factores de riesgo más comunes para SIDA fueron homosexualidad y múltiples compañeros sexuales. La cuenta promedio de CD4 fue de 15/ul y al promedio de LDH fue 1.5 veces al normal. La tomografía computarizada del cerebro mostraba lesiones múltiples en el 44% de los pacientes. Gammagrafía computarizada de emisión de fotones con talio-201 (SPECT) del cerebro se realizó en 2/3 de los pacientes. Las histologías más comunes en las biopsias fueron: linfoma inmunoblástico y linfoma de células grandes. La radiación craneana fue ineficiente en el 50% de los pacientes tratados. La supervivencia promedio del grupo fue de 2.2 meses. Análisis univariado y multivariado mostraron que la mayor supervivencia se asociaba con una buena capacidad funcional (ECOG=1-2 vs 3-4). La presencia previa de infecciones oportunistas, la presencia de factores de riesgo de SIDA, las cuentas de CD4, niveles de LDH y raza no mostraron influencia en la supervivencia. *Conclusiones:* LPSNC es una neoplasia con pronóstico muy pobre y corta supervivencia aun con radioterapia del SNC. La capacidad funcional parece ser el factor de supervivencia más importante. No se encontraron diferencias en la presentación clínica ni el resultado entre pacientes hispanos y no hispanos. (*Rev Med Hered 1999; 10:96-104*).

PALABRAS CLAVE: Linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC), Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), Neoplasma del sistema nervioso central, Linfoma No Hodgking (LNH), Radioterapia Endocraneana.

* División de Hematología y Oncología Médica. University of Miami School of Medicine. Sylvester Comprehensive Cancer Center.

INTRODUCCION

El Linfoma Primario del sistema Nervioso Central (LPSNC) se define como un Linfoma Non-Hodgkin limitado al cerebro y la medula espinal sin diseminación sistémica. Antes de la epidemia de SIDA el LPSNC era un desorden raro siendo responsable únicamente del 1-2% de los LNH y el 5% de las neoplasias endocraneanas primarias en los Estados Unidos (1).

La incidencia del LPSNC aumento significativamente con el uso de terapia de inmunosupresión en pacientes transplantados y el advenimiento de la epidemia de SIDA. Series de autopsia en pacientes con SIDA reportan una incidencia de aproximadamente 10% (2). En la población infectada con HIV esta estimado que el LPSNC as entre 1,000 a 3,900 veces más común que en la población general (3-5). Esto llevó a designar al LPSNC como una enfermedad determinante de SIDA.

El LPSNC se asocia fuertemente con la inmunosupresión inducida por HIV y tanto como el 6% de los pacientes desarrollarán LPSNC durante su vida (6). Estos linfomas ocurren típicamente en pacientes profundamente inmunosuprimidos con cuantas de linfocitos CD4 menores a 50 células/ul. Si la epidemia de SIDA continúa aumentando a la rata actual al LPSNC será la neoplasia intracraneana maligna más común para el año 2000 (1).

El propósito de este estudio es identificar la historia natural y los factores asociados con la sobrevida en un número grande de pacientes con SIDA y LPSNC tratados en una institución única. Se hizo especial énfasis en el estudio del LPSNC en pacientes hispanos para determinar si el comportamiento del LPSNC variaba entre grupos étnicos.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

Este es un estudio retrospectivo de 75 pacientes diagnosticados de LPSNC relacionado con SIDA entre los años 1986-1995 en el Jackson Memorial Hospital Escuela de medicina de la Universidad de Miami en Florida. De los archivos médicos se sustrajo información acerca de la edad, sexo, grupo étnico, raza, estadio clínico y al método diagnóstico de SIDA y LPSNC.

Algunos de los pacientes fueron tratados empíricamente para toxoplasmosis del SNC antes de realizar la biopsia cerebral. Detalles de la terapia y otros tratamientos así como el resultado en este grupo de pacientes en el JMH/UM fueron examinados.

Dos grupos de pacientes fueron considerados aptos para la inclusión en este análisis. Uno consistió en pacientes con SIDA y biopsia o autopsia que probaban el diagnóstico de LPSNC; el segundo grupo contenía pacientes con SIDA con una tomografía computarizada o una gammagrafía de emisión de fotón único con talio 90I (SPECT) del cerebro sugestivo de LPSNC que habian fracasado en la terapia contra el toxoplasma.

Los pacientes con SIDA y Linfoma Non Hodgkin sistémico y compromiso cerebral secundario fueron excluidos. Pacientes hispanos y no hispanos fueron comparados buscando posibles diferencias.

Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas de variable única y las tabulaciones cruzadas se llevaron a cabo usando el sistema SAS (Carey Norte Carolina). Los exámenes de Chi-cuadrado y Fisher fueron utilizados cuando se consideraron apropiados. Las variables incluidas en el análisis fueron: edad, raza, sexo, niveles de LDH, cuentas de CD4, factores de riesgo para infección de VIH, estadio funcional usando la escala de ECOG y la albúmina sérica. Los análisis se fueron realizados en el grupo completo y después estratificados entre hispanos y no-hispanos.

La sobrevida fue calculada desde al momento del diagnostico de LPSNC hasta el momento del ultimo seguimiento o la defunción. El método de producto limite de Kaplan-Meier fue usado para calcular todas las curvas de sobrevida (7).

Diferencias en la sobrevida fueron probadas para homogeneidad usando los exámenes Log-rank o Wilcoxon cuando fueron apropiados (8). Para los análisis de variables múltiples se usó el modelo de riesgos proporcionales de Cox (9). Las variables incluidas fueron iguales a las usadas anteriormente en los análisis de variable única.

RESULTADOS

El número de pacientes con LPSNC relacionado con el SIDA en el JMH/UM a aumentado de un paciente en 1986, a 6 pacientes en 1992, y a 16 pacientes en 1995. La mayoría de los pacientes (84%) con LPSN fueron diagnosticados después de 1990. La edad media fue de 37 años (rango 26-66), y el 85% de los pacientes eran menores de 50 años (Tabla N°1). Predominaron los hombres representando al 84% de los casos. El 32% de los pacientes eran de raza negra y el 55% hispanos.

Factores de riesgo para infección por HIV fueron

TABLA N°1
CARACTERISTICAS DE PACIENTES CON SIDA Y LPSNC

		N=75	%
Sexo	Masculino	63	84
	Femenino	12	16
Edad (años)	<50	50	67
	>50	25	33
Raza	Blanca	51	68
	Negra	24	32
Grupo Etnico	Hispano	41	55
	No-hispano	34	45
Factores de riesgo para infeccion por VIH	Homosexualidad	29	39
	Compañeros multiples	18	24
	Uso de drogas IV	6	8
	Tranfuciones	1	1
Infecciones oportunistas	Desconocido	21	28
	PCP*	28	37
Sarcoma de Kaposi	Tuberculosis	17	23
	Positivo	21	28
Clase Funcional	ECOG 1-2	15	20
	ECOG 3-4	60	80

*PCP=Neumonía por *Pneumocistis Carinni*

identificados en 53 pacientes (71%). Homosexualidad, el factor de riesgo mas común de HIV, se encontró en 39% de los pacientes, promiscuidad en el 23%, y uso de drogas intravenosas en 8%. Algunos pacientes (menos del 5%) tenían historia de transfusiones sanguíneas y múltiples factores de riesgo. Nueve pacientes (12%) manifestaron no haber padecido ninguna otra condición determinante de SIDA anterior al diagnóstico de LPSNC, entidad que se considera actualmente determinante de SIDA. Estos pacientes tenían una cuenta promedio de linfocitos CD4 entre 46 y 67 (rango 1-335) y su sobrevida media no se diferenció del resto de los pacientes del grupo.

La historia clínica reveló Sarcoma de Kaposi en el 28% de los casos. Existía al menos una infección oportunista previa en el 67% de los pacientes y el 40% tenían historia de infecciones oportunistas múltiples (mas de 2). La neumonía por *Pneumocystis carinii* se presentó en un 37% de los pacientes y Tuberculosis en el 23%.

Comparado con pacientes mayores, los pacientes jóvenes con LPSNC fueron más susceptibles a presentar infecciones oportunistas y al 73% de los menores de 50 años tenían por lo menos un episodio ($p=0.003$). Los enfermos con cuentas de CD4 menores de 50/ul ($p=0.001$). No se encontró ninguna influencia de los factores de riesgos para la infección por HIV en la incidencia de las infecciones oportunistas ($p=0.822$). Tampoco se relacionó el sexo, el grupo étnico, o la raza en la incidencia de las infecciones oportunistas.

Los síntomas clínicos iniciales de presentación fueron: confusión y pérdida de memoria en un 41%, deficiencias

Tabla N° 2

IMAGENES DIGNOSTICOS DE PACIENTES CON SIDA Y LPSNC

	N=75	%
Tipo de exámenes Diagnosticos diagnosticos utilizados:		
TAC	74	99
SPECT con Talio-201	50	68
RNM	6	8
Evidencia de crecimiento de la lesión:		
Si	60	80
No	15	20
Numero de lesiones encontradas:		
Una	42	56
Dos	24	32
Tres o más	9	12

neurológicas motoras localizadas en un 36%, cefalea en un 25% y convulsiones en 19%. Los síntomas llevaban por lo menos 2 semanas de presentación en la mayoría de los pacientes (55%). Un pobre estadio funcional (escala de ECOG 3-4) se encontró en un 80% de los individuos estudiados.

La mayoría de los pacientes se encontraban profundamente inmunosuprimidos. La cuenta media de linfocitos CD4 fue de 15/ul (rango 1-335). Las cuentas fueron menores a 50/ul en un 73% y menores de 200/ul en 94% de los pacientes. La cuenta de CD4 no se correlacionó con la institución de radioterapia craneal en los pacientes ($p=0.248$). La LDH media (normal menor de 618 mg/dl) en el momento de presentación fue de 831 mg/dl (rango 115-2039), mostrando un aumento global de LDH en un 67% de los pacientes. Los niveles de albúmina fueron menores a 3g/dl en un 35% de los casos.

Tomografía axial computarizada (TAC) del cerebro se obtuvo en el 99% de los pacientes, mostrando lesión única en 56% de los casos, 2 lesiones en 32% y mas de 3 lesiones en 12% (Tabla N°2). Se reportó un aumento del tamaño de la lesión en un 80% de los casos. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se usó en el 8% de los pacientes cuando se requirió información adicional para esclarecer al diagnóstico. Solamente a un paciente no se le realizó la TAC porque la resonancia ya había confirmado al diagnóstico.

El SPECT con Talio-201 del cerebro se realizó en el 68% de los pacientes encontrando hallazgos compatibles con LPSNC en todos los casos. Un hallazgo característico en el diagnóstico de LPSNC en SIDA se

Tabla Nº 3

Metodos Diagnosticos de LPSNC en SIDA

	N=75	%
Biopsia cerebral realizada	18	24
Diagnostico por autopsia	11	15
SPECT con Talio-201*	46	61

SPECT compatible luego de fracaso de la terapia contra toxoplasma.

define como un aumento en la captación de Talio en al foco de la masa mayor que el hemisferio contralateral (coeficiente mayor a 1.0). Entre todos los diagnósticos realizados por al SPECT, tuvimos la oportunidad de realizar biopsias en 11 pacientes, el examen histológico de todos los especímenes patológicos confirmaron al diagnóstico realizado por al SPECT.

En el 74% de todos los pacientes se administró tratamiento empírico para toxoplasmosis por dos semanas sin resultados antes del diagnóstico de LPSNC. En al JMH/UM, el esquema antitoxoplasma es parte del protocolo inicial de tratamiento para pacientes severamente inmunosuprimidos con lesiones nuevas del SNC. La biopsia cerebral se realizó en 18 pacientes (24%), mientras que la autopsia reveló el diagnóstico de LPSNC en 11 pacientes (15%) (Tabla Nº3). Los tipos histológicos más comunes fueron el linfoma de células grandes y el linfoma inmunoblástico.

El diagnóstico del resto de casos se basó en la presunción clínica más una RMN con gadolinium y/o una TAC con doble contraste del cerebro sugestivo de la patología. En todos estos pacientes había fracasado el tratamiento contra toxoplasma y tenían un SPECT con talio 401 compatible con LPSNC. La tabla Nº4 compara las similitudes y las diferencias entre estos pacientes y aquellos pacientes diagnosticados por biopsia o autopsia. La CD4 media fue de 11/ul (1-335) y 30/ul (1-802) respectivamente.

No se encontraron diferencias entre los pacientes diagnosticados en vida (biopsia o imágenes diagnósticas) y los diagnosticados tardíamente por autopsia con respecto a edad, sexo, incidencia de infecciones oportunistas o Sarcoma de Kaposi. A

Tabla Nº 4

Características de casos provados Histologicamente (BX)* vs. Diagnosticos hechos pr SPECT con Talio-201 (SPECT)**

Parametros	BX	SPECT	Predictivo(p=)****
	n=29 100%	n=46 100%	
Hombres	97	76	0.02
Homosexuales	67	44	0.1
Infecciones oportunistas	76	85	0.37
Sarcoma de Kaposi	28	26	0.91
CD4<50/uL	56	80	0.04
Baja clase funcional****	79	80	0.9
Sobrevida menor a 6 me	10	7	0.8

* Diagnostico por Biopsias o Autopsias

** SPECT con Talio-201 más 2 semanas de terapia antitoxoplasma fallida.

*** Analisis Categorico.

**** ECOG (3-4)

ninguna de las pacientes mujeres se les realizó autopsia. Se presentaron cuentas de CD4 mas bajas (menores de 50/ul) entre los pacientes diagnosticados en vida (73% vs. 60%) comparados con el grupo diagnosticados luego de la defunción.

Se realizó terapia de radiación en el 72% de los pacientes mientras que el resto se rehusó o estaban en estadio clínico terminal en el momento del diagnóstico. El tratamiento incluyó esteroides en un 43 % de los 75 pacientes por disminuir el edema cerebral. 55% de los pacientes no completaron la terapia de radiación planeada per empeoramiento de la condición clínica y la falla del tratamiento. Los pacientes que recibieron la terapia de radiación tuvieron una sobrevida significativamente más larga (p=0.003) comparado con los pacientes que no la tuvieron. Ninguno de los pacientes de este estudio recibió quimioterapia.

La sobrevida promedio de los pacientes en este estudio fue solamente de 2.2 meses y el 75% de los pacientes no sobrevivieron mas de 4 meses. La edad, grupo étnico, el tipo y duración de los síntomas antes del diagnóstico, los niveles de LDH o la albúmina sérica no se relacionaron con la sobrevida. Aunque la sobrevida fue más corta en los homosexuales que en otros grupos de riesgo, la de las mujeres mayor que la de los hombres, los pacientes de raza blanca mayor que la raza negra, estos hallazgos no alcanzaron significado estadístico (p<0.05).

La sobrevida en pacientes con cuentas de CD4 mayores o iguales a 50/ul fue de 2.3 meses comparado con 1.3 meses en pacientes con cuentas menores de CD4 (p=0.38).

La mayoría de los pacientes con LPSNC (80%) tenían

Tabla Nº 5

Analisis de variables multiples de los factores pronosticos para
La sobrevida de pacientes con SIDA y LPSNC

	Valor p*
Sexo	0.29
Raza	0.1
Edad <40 vs >40	0.64
Historia de infecciones oportunistas	0.34
Factores de riesgo para infeccion por VIH	0.78
Baja clase funcional [ECOG 3-4]	0.04
Cuentas de CD4 [<50uL v. >50uL]	0.38
Administracion de terapia de radiacion cerebral.	0.23

* Modelo de riesgos proporcionales de Cox

una mala clase funcional (ECOG=3-4) en el momento del diagnóstico y este factor aislado se identificó como factor pronóstico en los análisis univariados y multivariados ($p=0.04$). Ni las cuentas de CD4 ($p=0.78$) ni el estado nutricional ($p=0.8$) se correlacionaron con la clase funcional. Los pacientes con pobre clase funcional no tenían antecedentes ni infecciones oportunistas más frecuentes que aquellos con mejor clase funcional (68% vs 60%, $p>0.05$). El tratamiento con radioterapia y esteroides se identificó como factor pronóstico positivo en el análisis de variable única comparado con ausencia total de tratamiento ($p=0.03$) pero no se encontró significancia estadística en el análisis de variables múltiples.

Tres pacientes (4%) sobrevivieron más de un año (12, 21 y 24 meses). Dos eran hombres y una mujer con edades de 29, 33 y 35 años respectivamente. Sus cuentas de CD4 fueron de 20, 3 y 105/uL. Dos de ellos tenían una buena clase funcional en el momento del diagnóstico (ECOG=1-2) y solo uno había presentado infección oportunista antes del diagnóstico de LPSNC. No se identificaron ningunas características especiales que hubieran contribuido para la mayor sobrevida en estos pacientes.

Los resultados de 41 pacientes hispanos se compararon con los de 34 pacientes sin herencia hispana (Tabla Nº5).

Había más homosexuales en el grupo hispano y más pacientes con problema de uso de drogas intravenosas en el grupo hispano.

La inmunosupresión severa (cuentas de CD4<50 /uL fue más común en hispanos. La sobrevida promedio en la población hispana fue de 2.6 meses comparado con

Tabla Nº 6

LPSNC y SIDA en Hispanos y no Hispanos.

Parametros	Hispanos	No hispanos	p value***
	n=41 100%	n=34 100%	
Hombres	90	76	0.36
Homosexuales	66	40	0.07
Infecciones Oportunistas	61	49	0.25
Duración de los sintomas*	51	60	0.4
CD4<50/uL	83	61	0.04
LDH>600mg/dl	54	63	0.47
Clase Funcional**	80	79	0.98
Radioterapia	67	79	0.25

* > Dos semanas

** ECOG 3-4

*** Analisis Categoricos

1.3 meses en la población no hispana ($P=0.58$) el análisis de variables múltiples no mostró que ningún factor pronóstico de sobrevida tenía relación con el grupo étnico (Tabla Nº6).

DISCUSION

Este estudio reporta la historia natural y los resultados de pacientes con SIDA y LPSNC en nuestra institución.

De acuerdo a nuestro conocimiento este es el grupo de pacientes más grande de SIDA y LPSNC estudiados en una sola institución. El UCSF estudio anteriormente otro gran numero de pacientes con SIDA, en el cual se incluían 55 pacientes diagnosticados con LPSNC relacionado con SIDA (10). Algunos autores creen que la incidencia de linfomas relacionados con HIV (incluyendo el LPSNC) esta aumentando en la población HIV+ debido a un mejor control de la enfermedad con los nucleosios y los inhibidores de la proteasa y mejor control de las infecciones oportunistas (11). Sin embargo en poblaciones como la nuestra (de nivel socioeconómico bajo), que frecuentemente no cumplen con la terapia antiviral oral ésta es la más probable razón del aumento de la incidencia de LPSNC en nuestra institución.

La homosexualidad es el factor de riesgo más común como lo es también en nuestra población con HIV sin LPSNC. El gran número de hispanos en el área de Miami hizo posible la búsqueda de diferencias entre los grupos étnicos con esta enfermedad sin encontrarse. En nueve pacientes (12%) el diagnostico de LPSNC definió al SIDA. Sabemos que este número es alto pero nuestra población de pacientes es la de un hospital del condado, que tiene un nivel socioeconómico bajo con acceso

por debajo del óptimo al sistema de salud y bajo cumplimiento del tratamiento contra HIV.

Entre las imágenes diagnósticas la resonancia magnética nuclear (RMN) con gadolinio es considerada uno de los mejores métodos no invasivos para el diagnóstico de LPSNC. Los estudios de RMN demostraron crecimiento de la lesión del SNC y ayudan a diferenciar el LPSNC y la toxoplasmosis cerebral (6), sin embargo este estudio es costoso y no totalmente confiable. Solo el 8% de nuestros pacientes requirieron la RMN. La TAC del cerebro combinada con el SPECT con talio-201 en esta institución dio excelentes resultados diagnósticos, al igual que en otras instituciones (12). Entre nuestros 75 pacientes, el 68% tuvo un SPECT con talio-201 y en el 61% este fue el método diagnóstico de LPSNC.

Aunque la punción lumbar es parte del protocolo de pacientes con LPSNC con SIDA, menos el 30% de los casos muestran una citología positiva en el líquido cefalorraquídeo (13). La punción lumbar es potencialmente peligrosa para estos pacientes que tienen aumentada la presión intracraneana y no contribuye en el diagnóstico.

La biopsia cerebral es el método diagnóstico definitivo para el LPSNC. Como ya se mencionó anteriormente el linfoma de células grandes y el linfoma inmunolástico fueron los tipos histológicos más comunes que encontramos en pacientes con SIDA/LPSNC (14-16). La disponibilidad de técnicas diagnósticas como el SPECT con talio-201 (con sensibilidad y especificidad del 77-100% para diferenciar el LPSNC de patología infecciosa) (12,17-23) han reducido la necesidad de biopsia cerebral. Además muchos neurocirujanos se rehusan a realizar el procedimiento debido al alto riesgo para el equipo quirúrgico, el muy mal pronóstico del paciente con la biopsia positiva, y la morbilidad del procedimiento (24-27). El SPECT con talio 201 se acepta ahora frecuentemente como diagnóstico, especialmente después del fracaso de la terapia empírica para toxoplasmosis (el diagnóstico diferencial más importante). Como resultado de lo anterior, muchos pacientes reciben radiación endocraneana paliativa sin una biopsia confirmatoria (19,28). Solo el 39% de los pacientes en este estudio tenían confirmación histológica de LPSNC. Otros exámenes diagnósticos como la tomografía de emisión de positrones (PET Scan) usando fluorodeoxiglucosa y spin-echo RM espectroscopía van reportado capacidad variable de diferenciar infecciones como toxoplasmosis o tuberculosis del SNC del LPSNC (29-31). La presencia del virus del Epstein-Barr detectado en el líquido cefalorraquídeo de casi el 100% de los pacientes con

SIDA y LPSNC puede ser otro diagnóstico diferencial posible (14,19,32-35). Especialmente si se combina estos resultados con SPECT Talio 201.

El tratamiento de estos linfomas es muy frustrante.

La radioterapia es hoy en día el tratamiento de rutina.

La respuesta, aun usando altas dosis de radiación, es seguida rápidamente de recurrencias en la mayoría de los pacientes (si sobreviven a las infecciones oportunistas) (6). El añadir radiación a la columna cervical no mejora los resultados. En UCSF el 76% de los pacientes con LPSNC y SIDA fueron tratados con radiación. Sin embargo el 77% de estos pacientes no recibieron la radiación adecuada ni la terapia completa debido a muerte por progresión del LPSNC. Entre el pequeño número de pacientes que si recibieron la radiación adecuada el 87% murieron de infecciones oportunistas sin evidencia del linfoma (10). Aunque algunos reportes de series pequeñas sugieren que la quimioterapia es de algún beneficio (13,36-38) el uso de la quimioterapia o una modalidad de terapia combinada en pacientes con SIDA y LPSNC continua por establecerse.

Por la morbilidad preexistente, la quimioterapia difícilmente será de utilidad en pacientes con SIDA y LPSNC si no se encuentran en una excelente clase funcional, con cuentas de linfocitos CD4 relativamente altas y cargas virales bajas.

Estudios previos sugieren que la clase funcional, la edad, cuentas de CD4, radiación craneal y síntomas relacionados con el LPSNC son posibles factores predictivos de la sobrevida (28,39-44). La mayoría de estos factores pronósticos son similares a los descritos en pacientes con SIDA sin LPSNC (45,46). El análisis de variables múltiples en nuestros pacientes mostró una relación significativa entre la sobrevida y la clase funcional (ECOG) y no mostró, relación con la edad, sexo, raza, factores de riesgo de HIV, LDH, cuentas de linfocitos CD4 o albúmina. La clase funcional es el factor predictivo más importante de la sobrevida (1,39).

Aunque la terapia de radiación sólo fue usada (y completada satisfactoriamente) en la minoría de los pacientes, fue un factor pronóstico significativo solo en el análisis univariado. Aún con la terapia de radiación la sobrevida promedio en esta serie fue de 2.2 meses, similar a aquella reportada anteriormente en estos pacientes (5,28,47,48). En contraste, el 70-80% de pacientes con LPSNC no relacionado con SIDA respondieron a la radiación y la sobrevida promedio fue de 12 a 30 meses (1,44,48-50). Aun con la mayor

sobrevida las recurrencias intracraneanas continúan siendo un problema importante en ambos grupos.

En algunas neoplasias, como el carcinoma de próstata o seno, las diferencias entre la presentación y el resultado se correlacionan con diferencias étnicas o raciales (51). Aunque se ha reportado que el LPSNC en el SIDA es más común en la población americana blanca (5), este estudio no identificó ninguna diferencia entre este grupo y la comunidad hispana ni epidemiológicamente ni con respecto a las características clínicas. Sin embargo solo al 13% de nuestra población era americana blanca. Este bajo número de pacientes no nos permite establecer una adecuada comparación. Los datos de laboratorio mostraron una frecuencia significativa de pacientes con cuentas más bajas de CD4 (menores a 50/uI) en el diagnóstico entre pacientes hispanos comparados con el grupo no hispano. Este hallazgo probablemente se debe a la tardanza en el diagnóstico, ya que muchos hispanos tienen acceso insuficiente al sistema de salud.

Nuevos métodos de tratamiento para esta enfermedad son claramente necesitados. La severa inmunosupresión de estos pacientes excluye el uso de la quimioterapia convencional, que es ampliamente usada en pacientes con LPSNC no relacionado con SIDA (5). La fuerte asociación de esta neoplasma con al virus del Epstein-Barr y la inmunosupresión sugieren que la terapia antiviral o la inmunomodulación pueden ser modalidades terapéuticas alternativas útiles, nuestro grupo ha sido el primero en postular una nueva terapia con el uso de AZT (que tiene propiedades apoptóticas cuando es usado en grandes dosis), Ganciclovir que hasta ahora es una de las pocas alternativas para EBV e inteleukina-2 con la idea de mejorar la inmunidad incrementando la función de las células NK (52,53). Hasta ahora siete pacientes con LPSNC/SIDA han sido tratados: dos pacientes con completa remisión y vivos mas de 18 meses después del diagnóstico, dos pacientes con mínima respuesta que murieron 1 y 6 meses después y 3 pacientes con respuesta parcial: uno perdido al seguimiento, otro que sobrevivió 8 meses y el tercero actualmente vive dos meses luego del tratamiento.

Correspondencia

Luis E. Ráez, MD
9001 SW 122 Ave Apt 303
Miami Florida, 33186
Teléfono: 305-585-5196
E-mail: lraez@gate.net

BIBLIOGRAFIA

1. Fine HA and Mayer RJ: Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993;119: 1093-1104.
2. MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD et al: Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991; 338:969-73.
3. Straus DJ. Human immunodeficiency virus-associated lymphomas. *Med. Clin N America* 1997; 8: 495-510.
4. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H: AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet* ~1991; 337:805-9.
5. Cote TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ and Hartge P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS Cancer Study Group. Journal of the National Cancer Institute*, May 15 1996; 88(10):675-9.
6. De Angelis LM: Current management of primary central nervous lymphoma. *Oncology* 1995; 9:63-71.
7. Kaplan EL, Meier P: Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
8. Kalbfleisch JD and Prentice RL: *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York: John Wiley&Sons Inc, 1980.
9. Cox DR: *Regression Models and Life Tables*. *J Royal Stat Society* 1972; 834:187-220.
10. Baumgartner JE, Rachlin JR, et al: Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with AIDS. *J Neurosurg* 1990; 73: 206.
11. Steven AM, Mitsuyasu RI and Abdulafia DM. Primary central nervous system lymphomas, in: De Vita VT, Hellman S and Rosenberg SA, *AIDS*. New York, Raven Press, 1997,342.
12. Ruiz A, Ganz W, Donovan MJ et al. Use of the ThalliumPO1 Brain SPECT to differentiate Central Lymphoma from Toxoplasma Encephalitis in AIDS patients. *Am J Neuroradiol* Nov 1994; 15: 1885-1894.
13. Forsyth PA, Yahalom J, and DeAngelis LM: Combined modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology* 1994; 44: 1473.
14. Chang KL, Flaris N, Hickey WF, Johnson RM, Meyer JS and Weiss LM. Brain lymphomas of immunocompetent and immunocompromised patients: study of the association with Epstein-Barr virus. *Modern Pathology* 1993; 6 (4): 427-32.
15. Camilleri-Broet S, David F, Feuillard J, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases The French Study Group for HIVAssociated tumors. *Human Pathology* 1997; 28(3): 367-74.
16. Angeli G, Ramponi A, Ottinetti A and De Rosa G. AIDS related cerebral lymphoma. Pathologic and immunohistochemical study of 19 cases. *Pathologica* Jun 1994; 86(3): 247-52.
17. Ganz WI, Serafini A. The diagnostic role of nuclear medicine in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Nucl med* 1989; 30: 1935-40.
18. Vanarthos WJ, Ganz WI, Vanarthos JC et al. Diagnostic uses of nuclear medicine in AIDS. *Radiographics* 1992; 12: 731-744.

19. McArthur JC. NeuroAIDS: Diagnosis and Management. Hospital Practice, August 15, 1997; 73-97.
20. Sanjuame M, Rodriguez-Carballaira M, Mauri E et al. SPECT cerebral con talio-201 en el diagnostico diferencial de lesiones cerebrales focales en pacientes con SIDA. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 1997; 15(1): 28-31.
21. Romeu J, Fraile M, De las Heras P and Garcia O. Value of cerebral SPECT with thallium-201 in the diagnosis of primary cerebral lymphoma in AIDS (letter). Medicina Clínica 1995; 105(7): 275.
22. Derry I, Gaillard JF, Cordoliani YS et al. Cerebral lesions in AIDS: what can be expected from scintigraphy? Cerebral tomographic scintigraphy using thallium 901: a contribution to the diferencial diagnosis of lymphomas and infectious lesions. Journal of Neuroradiology 1995; 22(3):218-28.
23. O'Malley, Ziessman HA, Kumar PN, et al. Diagnosis of intracranial lymphoma in patients with AIDS: value of 201TI single-photon emission computed tomography. American Journal of Roentgenology 1994; 163(2): 417-21.
24. Donahue BR, Sullivan JW, Cooper et al: Additional experience with empiric radiotherapy for presumed human immunodeficiency virus-associated primary central nervous system lymphoma. Cancer 1995; 76:328-32.
25. Corn BW, Trock BJ, Curran WJ: Management of primary central nervous system lymphoma for the patient with acquired immunodeficiency syndrome: confronting a clinical catch-22. Cancer 1995; 76: 163-6.
26. Flinn IW and Ambinder RF. AIDS primary central nervous system lymphoma. Current Opinion in Oncology 1996; 8:373-6.
27. Viswanathan R, Ironside J, Bell JE, Brettle RP and Whittle IR. Stereotactic brain biopsy in AIDS patients: does it contribute to patient management?. British Journal of Neurosurgery 1994; 8(3): 307-11.
28. Kauffman T, Nisce LZ and Coleman M. A comparison of survival of patients treated for AIDS-related central nervous system lymphoma with and without tissue diagnosis. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics Sep 1996; 36(2): 429-32.
29. Villringer K, Jager H, Dichgans M et al: Differential diagnosis of CNS lesions in AIDS patients by FDG-PET. J Comput Assisted Tomogr 1995; 9: 532.
30. Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. Radiology 1995; 197(3):649-54.
31. Laissy JP, Lebtahi R, Cordoliani YS, Henry-Feugeas MC and Schouman-Claeys E. The diagnosis of primary cerebral lymphoma in AIDS. The contribution of imaging. Journal of Neuroradiology 1995, 22(3): 207-17.
32. Cinque P, Brytting M, Vago L et al: Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Lancet 1993; 342:398.
33. MacMahon E, Glass JD, Hayward SD et al: Epstein-Barr virus (EBV): a tumor marker for primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in AIDS? Blood 1991; 78S: 399a.
34. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Roberts RL, Powderly WG, Storch GA. Detection of Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of AIDS-related central nervous system lymphoma. J Clin Microbiol 1995, 33:1580-83.
35. De Luca A, Antinori A, Cingolani A, et al: Evaluation of cerebrospinal fluid EBV-DNA and IL-10 as markers for in vivo diagnosis of AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Br J Haematol 1995, 90: 844.
36. Chamberlain MC: Long survival in patients with acquired immune deficiency syndrome-related primary central nervous system lymphoma. Cancer 1994;73:1728.
37. Gill PS, Levine AM, Meyer et al: Primary central nervous system lymphoma in homosexual men: Clinical, immunologic, and pathologic features. Am J Med 1985; 78: 742-748.
38. Formenti SC, Gill PS, Lean et al. Primary central nervous system lymphoma in AIDS. Results of radiation therapy. Cancer 1989; 63: 1101-7.
39. Corn BW, Donahue BR et al. Performance Status and Age as independent Predictors of survival among AIDS patients with Primary Central nervous System Lymphoma: A multivariate Analysis of a Multi-institutional experience. The Cancer Journal 1997; 3 (1): 54-7.
40. Levine AM, Sullivan-Haley J, Pike MC. Human immunodeficiency virus-related lymphoma: prognostic factors predictive to survival. Cancer 1991;68:2466-2472.
41. Remick SC, Diamond CD, Miglioui JA et al. Primary Central Nervous System Lymphoma in patients with and without AIDS: a retrospective Analysis and review of the literature. Medicine 1990; 69: 345-360.
42. O'Neill BP, Fallen JR, Earle et al. Primary Central Nervous System non-Hodgkin's lymphoma: Survival advantages with combined modality initial therapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33:663-673.
43. DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT et al. Combined modality therapy for primary central nervous system lymphoma. J Clin Oncol 1992; 10:635-643.
44. Pluda JM, Venzon DJ, Tosato G et al. Parameters affecting the development of non-Hodgkin's lymphoma in patients with severe immune deficiency virus infection receiving antiretroviral therapy. J C Oncol 1993; 11(6): 1099-1107.
45. Hayakawa T, Takakura K, Abe H et al. Primary Central Nervous System Lymphoma in Japan. J Neuro Oncol 1994; 19: 197-215.
46. Grangier C, Coucke P, Croisille P, Guillemin C and Mirimanoff RO. Primary cerebral lymphoma. A retrospective study of 27 cases. Strahlentherapie und Onkologie 1994; 170(4):206-12.
47. Hetzel-Sesterheim M, Schnabel K, Nestle U, Hamann G and Berberich Primary Cerebral non-hodgkin's lymphomas. The results of radiotherapy. Strahlentherapie und onkologie, Apr 1996;172(4):198-204.
48. Ling SM, Roach M, Larson DA and Wara WM. Radiotherapy of primary central nervous system lymphoma in patients with and without HIV, Ten years

- of treatment experience at the University of California San Francisco. *Cancer* 1994; 73(10): 2570-82.
49. Miller DC, HochberEl FH, Harris NL, Gruber ML, Louis DN and Cohen H. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Masachusetts General Hospital experiences 1958-1989. *Cancer* 1994; 74(4): 1383-97.
50. Bergmann, Kuchelmeister K, Winkelmuller W et al. Primary intracerebral non-Hodgkin's lymphoma, a clinicopathologic study. *Zentralblatt fur Neurochirurgie*, 1993; 54(3):110-8.
51. Natarejan N, Murphy GP and Metlin C. Prostate Cancer in Blacks, an update from the American College of Surgeon's patterns of care studies. *J Surg Oncol* 1989; 40:232.
52. Lee RK, Cai JP, Deyev W, Cabral L, Xu M, Spruill GF, Raez LE, Gill P, Harrington WJ: Induction of apoptosis in non-hodgkin's lymphomas by antivirals. *Blood* Nov 15, 1998; 92(10): Sup 1: 248a.
53. Raez LE, Hurley J, Jayawera D, Scerpella E, Cabral L, Harrington W et al. Treatment of AIDS related Primary Central Nervous System Lymphomas with azothymidine (AZT), Ganciclovir, and Interleukin(IL-2). *Blood* 1997; 90(10): Sup 1:342a.