

Oncología clínica

Factores de pronóstico en ciento cuarenta adultos con linfoma no Hodgkin y afectación del sistema nervioso central (SNC). Análisis de un único centro

A. Hollender, S. Kvaloy, K. Lote, O. Nome, H. Holte

Departamento de Oncología, Hospital the Norwegian Radium, Montebello, B-450, 0310 Oslo, Noruega

Aceptado: 13 junio 2000

Resumen

Examinamos retrospectivamente el resultado de nuestra estrategia terapéutica en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) con afectación del sistema nervioso central (SNC), registrados en The Norwegian Radium Hospital (NRH) desde 1980 hasta 1996. De 2.561 pacientes examinados, 170 (6,6%) tenían afectación del SNC, de los cuales, 140 (5,5%) linfoma diseminado (LDSNC) y 30 (1,2%) linfoma primario (LPSNC). Se registraron los datos generales de los pacientes, tiempo de diagnóstico de LDSNC, síntomas iniciales, afectación del SNC, tratamiento y supervivencia. La mediana global de supervivencia para los 140 pacientes con LDSNC fue 2,6 meses (95% intervalo de confianza (CI) 2,1-3,2); sólo 12 pacientes viven en remisión completa (RC). Pacientes con afectación del SNC en el momento del diagnóstico, recidiva o progresión durante el tratamiento del LNH tuvieron una mediana de supervivencia de 5,4 meses (95% CI: 0,3-10,6), 3,8 meses (95% CI: 0,0-9,1) y 1,8 meses (95% CI: 1,0-2,7) respectivamente, ($P=0,001$). Cinco de los ocho pacientes consolidados con tratamiento en dosis alta (TDA), están en RC. El único síntoma que pronosticó la supervivencia del LDSNC fue la paresia. Los pacientes de más de 60 años de edad con afectación del SNC en el momento de progresión o recidiva, y aquellos con paresias en el momento del diagnóstico de afectación del SNC tienen un fatal pronóstico. Para estos pacientes sólo debería considerarse un tratamiento de soporte. Las perspectivas fueron mejores en pacientes de menos de 60 años de edad, con enfermedad quimiosensible, por lo que se les debería ofrecer quimio-radioterapia intensiva, incluyendo TDA con soporte autólogo de células madre. © 2000 Elsevier Science Ltd. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin; Adulto; sistema nervioso central; Pronóstico; Tratamiento.

Introducción

La afectación diseminada en sistema nervioso central (SNC) en el linfoma no Hodgkin (LNH) se asocia a un pronóstico muy adverso [1-5]. Los efectos secundarios precoces del tratamiento activo sobre el SNC, tales como dosis altas de metotrexato (MTX) mediante rescate con ácido fólico o radioterapia sobre médula espinal, son considerables. La leucoencefalopatía pos-irradiación cerebral es una complicación tardía bien conocida [6]. Una mejor objetivación de las variables que predicen el resultado puede ser útil en el

manejo de pacientes en diferentes situaciones clínicas del linfoma diseminado en SNC (LDSNC).

De 2.561 pacientes con LNH tratados durante 1980-1996 en el Norwegian Radium Hospital (NRH), 170 pacientes (6,6%) fueron registrados con afectación del SNC; 140 (5,5%) tenían LDSNC y 30 (1,2%) linfoma primario del SNC (LPSNC).

El propósito de este estudio retrospectivo fue examinar el curso clínico del LDSNC.

Número elevado de pacientes y largo seguimiento proporcionan la oportunidad de estudiar algunas variables pro-

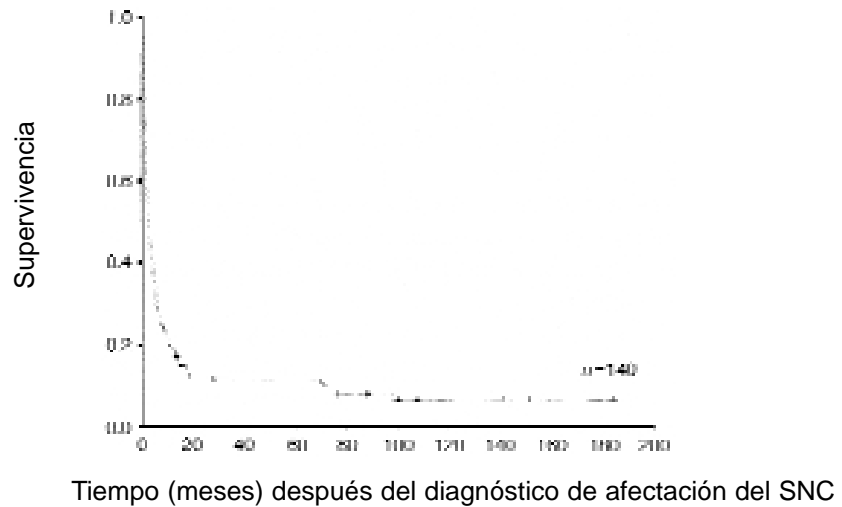


Fig. 1. Supervivencia global desde el diagnóstico de afectación del sistema nervioso central (SNC).

nósticas y síntomas relacionados con la supervivencia de pacientes con afectación del SNC.

Pacientes y métodos

Pacientes

Desde 1980 hasta 1996 se diagnosticaron y trataron en el NRH, 2.561 pacientes mayores de 15 años de edad, con LNH. Durante este periodo de tiempo, el NRH ha sido el único hospital de la región con facilidades para el trata-

miento de radioterapia. El hospital tenía la responsabilidad del tratamiento de una población aproximada de 2 millones de habitantes, por lo que los pacientes de este estudio representan una gran parte del subconjunto de población de la región. La determinación del estadio incluyó examen clínico, radiografías de tórax, tomografía computadorizada (TC) del abdomen, examen del hígado o el bazo mediante ultrasonidos o gammagrafía, aspiración de médula ósea y biopsia y análisis de sangre estándar. El estadio clínico se clasificó según el sistema de Ann Arbor [7].

El LDSNC se define como un LNH con afectación tanto dentro como fuera del SNC. Los patrones de afectación

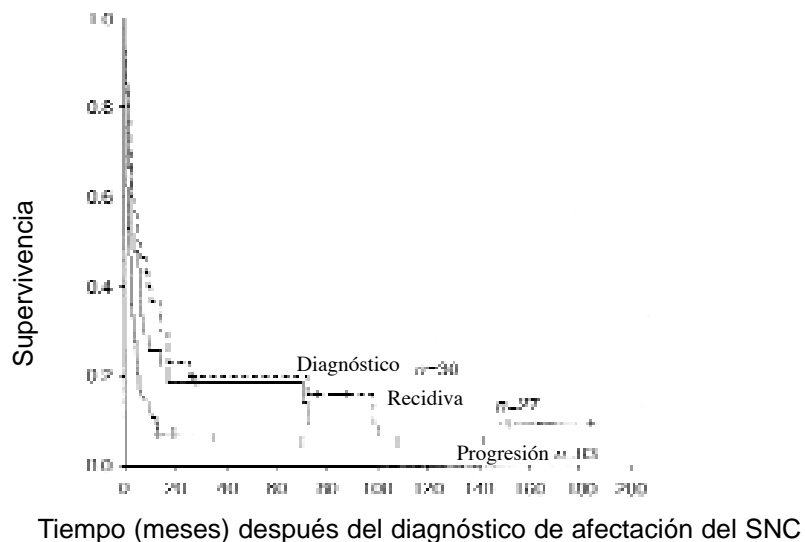


Fig. 2. Supervivencia global de acuerdo con el tiempo de afectación del sistema nervioso central (SNC).

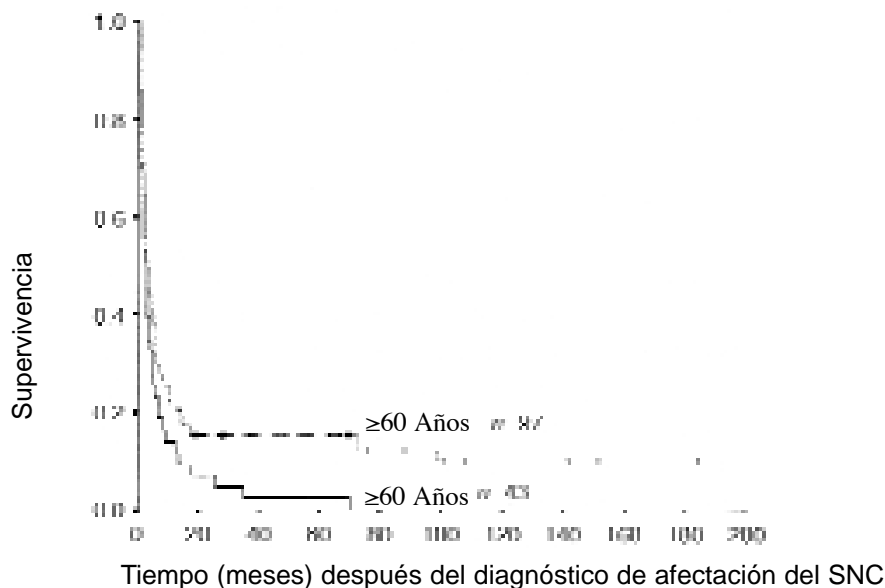


Fig. 3. Supervivencia de los pacientes menores o mayores e iguales a 60 años de edad, (P=0,08).

del SNC incluyeron manifestaciones meníngeas, cerebrales, intraespinales y epidurales. La infiltración meníngea combinada con otras localizaciones del SNC se clasificó en este estudio como afectación meníngea. La afectación del SNC se diagnosticó por la evolución clínica, hallazgos radiológicos en la TC o resonancia magnética (RM) y/o análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se consideró que las meninges estaban afectadas si la RM mostraba infiltración y/o si la citología del LCR era positiva y/o si el recuento de leucocitos de la sangre sobrepasaba los $20 \times 10^6/l$ en pacientes con LNH que presentaban síntomas relacionados con el SNC.

Se registró un total de 170 pacientes con afectación del SNC; 140 (5,5%) con LDSNC y 30 (1,2%) con LPSNC. Los pacientes con LDSNC tenían una mediana de edad de 52,5 años (intervalo: 15-82); el porcentaje hombres/mujeres fue 1:1. El estadio clínico en el momento del diagnóstico de LNH fue como sigue: estadio I: 13 pacientes (9%), estadio II: 12 pacientes (9%), estadio III: 12 pacientes (9%) y estadio IV: 103 pacientes (74%). Los 30 pacientes (21%) con afectación del SNC en el momento del diagnóstico, se clasificaron como estadio IV [8].

Los síntomas clínicos registrados como potenciales factores de riesgo para una muerte temprana fueron parestias, crisis epiléptica, cefalea, náuseas/vómitos, trastornos mentales y visión deteriorada.

Se registró el tratamiento previo y posterior a la ocupación del SNC. La supervivencia global se registró desde el momento del diagnóstico de LNH, o desde el momento del diagnóstico de la afectación del SNC, hasta la última observación o la muerte. Basándose únicamente en los síntomas relacionados con el SNC, se trataron 10 pacientes; 1 en el momento del diagnóstico, 1 cuando recidivó y 8

cuando progresaron. En 2 de estos casos, la afectación del SNC se confirmó mediante autopsia.

Grupos histológicos

El diagnóstico histológico se estableció a partir de tejido tumoral periférico y se clasificó de acuerdo con la clasificación modificada de Kiel [9]. En 37 pacientes se halló una histología de bajo-grado (LNH-B) (es decir, folicular centroblástico/centrocítico, folicular y difuso centroblástico/centrocítico, difuso centroblástico/centrocítico, centrocítico, inmunocitoma, bajo-grado no especificado). Histologías de alto-grado (LNH-A) se diagnosticaron en 66 pacientes (centroblástico, anaplásico de células grandes, célula-T periférico, inmunoblástico, célula-B de alto grado no especificado, alto grado no especificado).

Veintisiete pacientes con linfoma linfoblástico o con linfoma de Burkitt se estudiaron aparte de los LNHs-A mencionados previamente. En 10 casos de histologías de linfoma no Hodgkin no especificadas, no se pudo determinar el grado de malignidad. En pacientes con LNH-B, 14/37 (38%) se les volvió a practicar una biopsia de ganglio linfático en el momento del diagnóstico de afectación del SNC, y 9 de ellos se habían transformado en un LNH-A secundario.

Tratamiento

La enfermedad diseminada se trató siguiendo protocolos estándar del hospital: los pacientes con LNH-B avanzado recibieron ciclofosfamida, vincristina y prednisona (COP) hasta 1985, y después de eso, clorambucil y prednisona. Los pacientes con LNH-A recibieron ocho tandas

Tabla 1
Descripción de los 8 pacientes que recibieron tratamiento a dosis altas (TDA) con soporte de células madre

Estado diagnóstico	Histología	Tiempo de afectación SNC	Edad (mediana 34,5 años intervalo: 16-48)	Paresias	Quimioterapia en el momento de SNC (quimioterapia en el momento diagnóstico LNH)
RC	Linfoma Burkitt	Diagnóstico	19	No	MmCHOP
RC	Linfoma linfoblástico	Diagnóstico	26	No	MmCHOP
Muerte por linfoma	Linfoma linfoblástico	Recidiva	35	Sí	Mm (LSA2-L2)
Muerte por linfoma	Linfoma linfoblástico	Diagnóstico	16	No	MmCHOP
RC	Alto-grado	Progresión	37	No	Mm(MACOP-B)
RC	Alto-grado	Recidiva	48	No	Mm (MACOP-B)
RC	Alto-grado	Progresión	34	Sí	Mm (CHOP)
Muerte por linfoma	Alto-grado	Recidiva	39	Sí	Mm (CHOP)
Radioterapia directa sobre SNC	Afectación médula ósea				
ICT	No				
ICT	No				
ICT	No				
ICT	Diagnóstico y recidiva				
ICT	Recidiva				
Radioterapia craneoespinal total	No				
Radioterapia craneoespinal total	No				
Radioterapia craneoespinal total	Progresión				

RC, remisión completa; ICT, irradiación corporal total; M, metotrexato (MTX) 2g/m² endovenoso (e.v.); m, MTX intratecal; CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; SNC, sistema nervioso central; LNH, linfoma no Hodgkin; LSA2-L2, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, L-asparaginasa, prednisolona, metotrexate (e.v. e i.t.) daunorrubicina, citosina, arabinósido; MACOP-B, metotrexate, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, bleomicina [19].

de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP). Los linfomas linfoblástico y de Burkitt se trataron con ocho ciclos de CHOP cada tres semanas, con 12 mg intratecales (i.t.) de MTX, 6-8 veces semanalmente, y MTX (2g/m²) en infusión de 4-h en medio de las seis primeras tandas de CHOP mediante rescate con ácido fólico después de 24 h o, desde 1991, LSA2-L2 modificado. El régimen LSA2-L2 modificado fue dado como quimio-

terapia de inducción con vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, L-asparaginasa, prednisolona, metotrexato (e.v. e i.t.), daunorrubicina, citosina, arabinósido. Quimioterapia de mantenimiento hasta un tiempo total de tratamiento de 18 meses con tioguanina, ciclofosfamida, hidroxiurea, doxorubicina, metotrexato, CCNU, citosina arabinósido, vincristina y metotrexato i.t. [10]. Desde 1987 la mayor parte de estos pacientes que estaban en

Tabla 2

Características de los pacientes que sobrevivieron

Características	Pacientes que recibieron tratamiento en dosis altas (TDA) con soporte de células madre, n=8 (5 en RC, 3 muertos)	Pacientes sobrevivientes que recibieron tratamiento convencional, n=7
Estado		
RC	5	7
Muerte por linfoma	3	
Histología en el momento del diagnóstico		
Bajo-grado	0	3
Alto-grado	4	2
L. Burkitt/L. Linfoblástico	4	0
Linfoma no especificado	0	2
Tiempo de afectación del SNC		
En el diagnóstico de LNH	3 (2RC)	2
En la recidiva	3 (1RC)	2
En la progresión	2 (2RC)	3
Edad en el momento del diagnóstico (años)		
Mediana (intervalo)	34.5 (16-48)	42 (24-58)
Radioterapia directa al SNC		
Irradiación corporal total (ICT)	5	0
Radioterapia craneoespinal total	3	1
Cerebral total	0	1
Afectación (intraespinal)	0	1
No	0	4

LNH, linfoma no Hodgkin; RC, remisión completa; SNC, sistema nervioso central.

remisión después de quimioterapia de inducción, se consolidaban con tratamiento en dosis alta (TDA), irradiación corporal total (ICT) y soporte autólogo de células madre. A los pacientes con LNH-A con afectación de médula ósea, esqueleto, testículo, seno maxilar, esfenoidal o etmoidal, se les realizaba profilaxis intratecal del SNC.

Para pacientes con enfermedad diseminada con afectación del SNC establecida, se propuso un tratamiento consistente en general en una combinación de quimioterapia CHOP o CHOP-like cada tres semanas x 8 con dosis altas de MTX (2g/m²) x 6 mediante rescate con ácido fólico y/o MTX (12 mg x 6-8) i.t. una vez a la semana entre las tandas de CHOP.

Desde 1990, a los pacientes con LDSNC menores de 60 años de edad con remisión completa (RC) en SNC y por lo demás, RC o muy buena remisión parcial (RP) después de quimioterapia activa sobre el SNC y radioterapia localizada en SNC, les ofrecimos TDA con soporte autólogo de células madre.

Los pacientes con infiltración local intraespinal o intracerebral recibieron radioterapia. Un paciente con enfermedad epidural fue tratado con laminectomía, irradiación y quimioterapia (CHOP; MTX i.t. y endovenoso (e.v.)) junto con dexametasona. Los pacientes que no respondieron al tratamiento activo sobre el SNC, recibieron tratamiento de soporte hasta exitus.

Estadística

Todos los datos se registraron en Data Ease International Incorporated USA (1991). El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el SPSS para Windows (Versión 8.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier [11], y las curvas se compararon mediante el test de log-rank [12]. El análisis multivariado se realizó mediante análisis de regresión de Cox [13]. Una P<0,05 se consideró estadísticamente significativa.

Tabla 3
Síntomas relacionados con la afectación del SNC

Afectación del SNC	En el momento de diagnóstico n=30 (21%)	En el momento de recidiva n=27 (19%)	En el momento de progresión n=83 (59%)	Total n (%)
Crisis epiléptica	0	3	8	11 (8)
Cefalea	8	11	39	58 (41)
Náuseas/vómitos	3	10	32	45 (32)
Paresias o pérdida sensorial	16	15	56	87 (62)
Alteraciones mentales	5	11	19	35 (25)
Deterioro visión	3	8	30	41 (29)

SNC, sistema nervioso central.

Resultados

En los pacientes con linfoma la mediana de la supervivencia global desde el diagnóstico de afectación del SNC, fue de 2,6 meses (95% intervalo de confianza (CI) 2,1-3,2) (fig. 1). Sólo 12 pacientes están vivos en RC. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico de LNH fue 14 meses (95% IC 12-16), intervalo: 1-197.

En el momento del diagnóstico de LNH, 30 pacientes (21%) tenían afectado el SNC, 27 (19%) en el momento de recidiva, y 83 (59%) cuando progresaron. Los pacientes con afectación inicial del SNC presentaron una mediana de supervivencia de 5,4 meses, y la supervivencia estimada a los 5 años fue del 20% (95% CI: 5-35%). Los pacientes con afectación del SNC en el momento de recaída, tuvieron una mediana de supervivencia de 3,8 meses, y la supervivencia estimada a los 5 años fue del 19% (95% IC: 0,1-11%). La mediana de supervivencia de pacientes con afectación del SNC en el momento de la progresión fue de 1,8 meses, y la supervivencia estimada a los 5 años, del 5% (95% IC: 0,1-11%), (P=0,001) (fig. 2).

El tiempo mediano desde el diagnóstico de LNH hasta la afectación del SNC en el momento de recidiva fue de 13,6 meses (intervalo: 5,3-68,3) o hasta la progresión en el SNC durante el tratamiento primario o de rescate, de 7,8 meses (intervalo: 2,2-146). La mediana de la supervivencia desde el diagnóstico inicial de LNH fue 5,4 meses para aquellos con afectación del SNC en el momento del diagnóstico, 23 meses para los que recidivaron y 13 meses para los que progresaron (datos no mostrados).

Veintinueve pacientes (21%) presentaron una afectación intracerebral, 1 (1%) epidural, 6 (4%) intraespinal y 94 (67%) meníngea. En 10 pacientes (7%), la localización de la afectación del SNC no se pudo verificar. El LCR fue positivo en 69/94 pacientes (73%) con afectación meníngea. La localización de la afectación del SNC no tuvo ningún efecto sobre la supervivencia.

La supervivencia no difirió de forma significativa entre pacientes menores (n=97 (69%)) o mayores e iguales (n=43 (31%)) a 60 años de edad (mediana de supervivencia de 2,8 meses (95% IC: 1,8-3,8) versus 2,5 meses (95%

IC: 1,4-3,6)), pero hubo una esperada tendencia a una mejor supervivencia entre los pacientes más jóvenes (supervivencia a los 5 años del 15% versus 1,5% respectivamente) (P=0,08) (fig. 3).

Variables pronósticas conocidas tales como sexo, infiltración de médula ósea, albúmina serológica, lactato deshidrogenasa (LDH) o porcentaje de sedimentación eritrocitaria (PSE) no tuvieron ningún efecto sobre la supervivencia, en pacientes con afectación inicial del SNC.

Tratamiento localizado sobre SNC

Once de los treinta pacientes (37%) con afectación del SNC en el momento del diagnóstico recibieron una combinación de radioterapia directa al SNC y quimioterapia activa sobre el mismo. Tres pacientes estaban, en la última observación, en RC (2 de estos 3 recibieron TDA). Ocho pacientes (27%) recibieron quimioterapia activa sobre el SNC, de ellos, uno estaba en RC. No sobrevivió paciente alguno de los 5 (17%) que sólo recibieron radioterapia directa sobre SNC, o de aquellos 6 (20%) que no recibieron ningún tratamiento activo sobre SNC.

De los 27 pacientes con afectación de SNC en el momento de recidiva, 14 (52%) recibieron una combinación de radioterapia directa y quimioterapia activa. Dos estaban en RC, de los cuales uno fue tratado con TDA. Cinco pacientes (19%) recibieron quimioterapia activa sobre el SNC sin radioterapia. Uno de estos pacientes estaba en RC en la última observación. Ninguno de los 7 pacientes (26%) sólo tratados con radioterapia directa al SNC o el paciente (4%) sin tratamiento activo sobre SNC, sobrevivió.

Veintidós de los 83 pacientes (27%) con afectación del SNC en el momento de progresión recibieron una combinación de radioterapia directa al SNC y quimioterapia activa en el mismo; de ellos, dos estaban en RC en la última observación. Ambos pacientes también recibieron TDA. A veintitrés pacientes (28%) se les trató con quimioterapia activa en SNC sin radioterapia; 2 de ellos estaban en RC. Uno de los veintitún pacientes únicamente con radioterapia directa al SNC estaba en RC (el

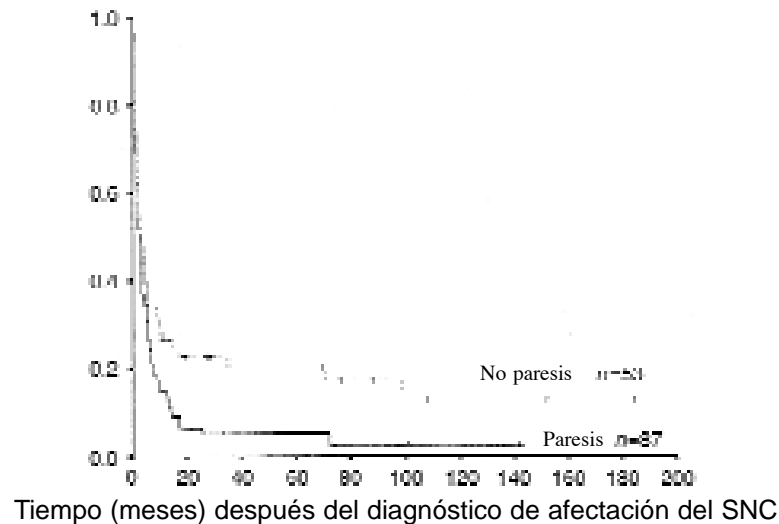


Fig. 4. Supervivencia de los pacientes con o sin paresias (P<0,05).

paciente presentó afectación intracerebral y fue irradiado con radioterapia holocraneal). Los 17 pacientes (20%) que no recibieron ningún tratamiento activo sobre SNC, no sobrevivieron. Además de aquellos 5 que recibieron TDA y sobrevivieron, otros 3 pacientes tratados con TDA fueron exitos.

De los 140 pacientes, 8 (6%) recibieron TDA con soporte autólogo de células madre. Los 8 pacientes presentaron afectación meníngea y lograron una RC. Tres, recidivaron y murieron, los 5 restantes están en RC continua (datos no incluidos, tabla 1). Veintiocho de los 132 pacientes (21%) que no recibieron TDA lograron una RC (datos no incluidos), y de ellos, 7 (25%) están en RC continua.

Los 7 pacientes que sobrevivieron sin TDA tenían una mediana de edad de 42 años (intervalo: 24-58). Tres de ellos padecieron enfermedad localizada (2 intracerebral y 1 intraespinal) mientras que los otros 4 presentaron afectación meníngea. Seis pacientes recibieron quimioterapia activa sobre el SNC (dosis altas de MTX e.v., mediante rescate con ácido fólico y/o 12 mg de MTX i.t.). Dos de estos pacientes recibieron radioterapia adicional; uno para una lesión intraespinal localizada, y otro paciente con afectación meníngea recibió radioterapia craneoespinal total. Un paciente con afectación intracerebral recibió sólo irradiación de todo el cerebro (tabla 2).

Síntomas

Los síntomas relacionados con la afectación del SNC se detallan en la tabla 3. Los síntomas más comunes fueron paresias, presentes en 87 pacientes (62%). La supervivencia estimada a los 5 años, en los pacientes sin paresias, fue del 20%, en comparación con un 5% en los pacientes con paresias (P<0,05) (fig. 4). Ninguno de los otros síntomas tuvo un efecto sobre la supervivencia.

Histología

La supervivencia, calculada desde el tiempo del diagnóstico de LNH o desde el tiempo de aparición de manifestaciones relacionadas con el SNC, no difirió de forma significativa entre grupos histológicos. Sin embargo, cuando se analizaron los pacientes con afectación del SNC en el momento de progresión, los 59 pacientes con LNH-B (n=25) o LNH-A (n=34) tuvieron una mediana de supervivencia de 2,2 meses (95% IC: 1,3-3,1), y los 15 pacientes con linfoma linfoblástico o de Burkitt tuvieron una mediana de supervivencia de 0,95 meses (95% IC 0,5-1,4), P=0,03. Además, 9 pacientes presentaron, en el momento de progresión, una histología de LNH no especificada. De los pacientes con LNH-B, a 14/37 (38%) se les realizó, en el momento del diagnóstico de afectación del SNC, una nueva biopsia de ganglio linfático y 9 de estos 14 (64%) se habían transformado en LNH-A.

Análisis de regresión multivariado

Cuando se incluyó edad, paresias, histología y tiempo de afectación del SNC en un análisis multivariado, paresias (riesgo relativo (RR)=1,48, 95% IC 1,01-2,16, P= 0,04) y tiempo de afectación del SNC (RR=1,43, 95% IC 1,14-1,80, P=0,0017) continuaron siendo factores de riesgo significativos.

Discusión

Nosotros describimos aquí nuestra experiencia con LDSNC tratados en un centro oncológico regional durante un periodo de 17 años. Probablemente este es el estudio más extenso de una única institución. Entre 2.561 pacientes, el LDSNC fue diagnosticado en 140 casos (5,5%), lo

cual concuerda con otros estudios [8, 14, 15]. Debido a largo periodo de estudio, los procedimientos diagnósticos (es decir, el uso de resonancia magnética (RM) y el tratamiento (es decir, el uso de TDA) variaron.

Nosotros confirmamos un pronóstico muy malo de los LDSNC con una mediana de supervivencia global de 2,6 meses (95% IC 2,1-3,2), y con sólo 12/140 pacientes (8,6%) en RC en el último seguimiento. Esto concuerda con hallazgos previos (1-5, 16) que registraron una mediana de supervivencia con un intervalo de 0,5 a 5 meses.

El número relativamente alto de pacientes nos permitió realizar análisis de subgrupos y buscar variables pronósticas. El tiempo de afectación del SNC tuvo un efecto significativo sobre la supervivencia. La supervivencia estimada a los 5 años fue inferior entre pacientes que desarrollaron afectación diseminada en SNC en la progresión (5%), en comparación con los que lo hicieron en el tiempo de diagnóstico (20%) y recidiva (19%). Esto concuerda con Recht y colegas [4], que hallaron una mediana de supervivencia de 6 (intervalo: 3-64), 5 (intervalo: 1-23) y 2 (intervalo: <1-8) meses en los respectivos grupos. Bashir y asociados [5] y Williams y colegas [17] también registraron un mejor resultado en los pacientes que tenían afectación del SNC en el momento del diagnóstico, comparando con aquellos con afectación en el momento de recidiva.

La mayoría de recidivas en el SNC ocurrieron, en nuestro estudio, poco tiempo después del diagnóstico de linfoma, con una mediana de 13,6 meses (intervalo: 5,3-68,3), lo cual se correlaciona con Besian y asociados [18] los cuales hallaron que casi todas las recidivas en el SNC tuvieron lugar durante el primer año después del diagnóstico.

El síntoma más común fueron parestias (62% de los pacientes). Otros grupos han mostrado hallazgos similares [8,14]. Por el contrario, Bashir y colegas [5] hallaron que el síntoma más común era el cambio en la personalidad, seguido por somnolencia, cefalea, vómitos y hemiparesias. Ningún estudio previo ha examinado si los síntomas clínicos predicen la supervivencia, presumiblemente debido al bajo número de pacientes estudiado.

Los 87 que se presentaron con parestias en el momento del diagnóstico de afectación del SNC tuvieron una supervivencia a los 5 años del 5%, en comparación con el 20% de los 53 pacientes sin parestias ($P < 0,05$). Ninguno de los otros síntomas influyó en la supervivencia.

De los 37 pacientes de bajo grado histológico, nueve de 14 pacientes con una nueva biopsia ganglionar en el momento del diagnóstico de afectación del SNC, se habían transformado en alto-grado histológico. No se sabe si el persistente bajo grado histológico es representativo de células de linfoma en SNC, pero se puede suponer que las células de linfoma que invaden el SNC tienen, en la mayoría de casos, un fenotipo agresivo. De este modo, la comparación entre linfomas no Burkitt/linfoblástico de bajo grado y alto-grado tiene un valor clínico limitado.

Los 8 pacientes que fueron tratados con TDA con soporte de células madre lograron RC, y 5 (63%) están vivos y libres de enfermedad. Veintiocho de los 132 pacientes (21%) que no recibieron TDA lograron una RC (datos no incluidos), de los cuales 7 (25%) están en RC continua. Estos 7 pacientes eran más jóvenes (mediana de 42 años; intervalo: 24-58) que el total del grupo (mediana de 52,5 años; intervalo: 15-82).

En nuestra opinión, y tal como también han sugerido Williams y colegas [17], los pacientes más jóvenes en RC en SNC después de tratamiento convencional activo en el SNC, deberían ser considerados para TDA de consolidación.

Basándonos en nuestros datos, sugerimos que los pacientes de menos de 60 años de edad con LDSNC deberían recibir quimioterapia intensiva activa sobre el SNC. Por otro lado, si después de 2-3 meses de tratamiento, no se obtiene una RC en el SNC y una muy buena remisión parcial en otra parte, sólo debería considerarse el tratamiento de soporte. Si se documenta una enfermedad quimiosensible, la remisión debería consolidarse con radioterapia craneoespinal y TDA con soporte autólogo de células madre. Los pacientes de edad superior o igual a 60 años pueden tener una mejor calidad de vida durante el espacio de vida restante, únicamente con tratamiento de soporte.

Referencias

- Herman T, Hammond N, Jones S, et al. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma. the Southwest Oncology Group experience. *Cancer* 1979, **43**, 390-397.
- Levitt LJ, Dawson DM, Rosenthal DS, et al. CNS in non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1980, **45**, 545-552.
- Mackintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982, **49**, 586-595.
- Recht L, Straus DJ, Cirincione C, et al. Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *Am J Med* 1988, **84**, 425-435.
- Bashir RM, Bierman PJ, Vose JM, et al. Central nervous system involvement in patients with diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1991, **14**, 478-482.
- Haddy TB, Adde MA, Magrath IT. CNS involvement in small noncleaved-cell lymphoma: is CNS disease *per se* a poor prognostic sign? *J Clin Oncol* 1991, **9**, 1973-1982.
- Carbone PP, Kaplan HS, Mushoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971, **31**, 1860-1861.
- Hæmi-Simon G, Suchaud JP, Eghbali H, Coindre JM, Haemi B. Secondary involvement of the central nervous system in malignant non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology* 1987, **44**, 98-101.
- Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988, **1**, 292-293.
- Santini G, Coser P, Chisesi T, et al. Autologous bonemarrow transplantation for advanced stage adult lymphoblastic lymphoma in first complete remission. *Ann Oncol* 1991, **2**, 181-185.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958, **53**, 457.
- Peto R, Pike MD. Conservatism of the approximation (O-E) / 2E in the log-rank test for survival data or tumor incidence data. *Biometrics* 1973, **29**, 579-584.

13. Cox DR. Regression models and life tables. *JR Stat Soc* 1983, **B34**, 187-200.
14. Mead GM, Kennedy P, Smith JL, et al. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma in adults. A review of 36 cases. *Quart J Med (New Series 60)* 1986, **231**, 699-714.
15. Fine HA. Treatment of primary central nervous system lymphoma: still more questions than answers. *Blood* 1995, **86**, 2873-2875.
16. Bollen EL, Brouwer RE, Hamera S, et al. Central nervous system relapse in non-Hodgkin lymphoma. A single-center study of 532 patients. *Arch Neurol* 1997, **54**, 854-859.
17. Williams CD, Pearce R, Taghipour G, Green ES, Philip T, Goldstone AH. Autologous bone marrow transplantation for patients with non-Hodgkins' lymphoma and CNS involvement: those transplanted with active CNS disease have a poor outcome—a report by the European Bone Marrow Transplant Lymphoma Registry. *J Clin Oncol* 1994, **12**, 2415-2422.
18. Besien van K, Ha CS, Murphy S, et al. Risk factors, treatment and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998, **91**, 1178-1184.
19. Jerkeman M, Anderson H, Cavallin-Ståhl E, et al. CHOP versus MACOP-B in aggressive lymphoma – a Nordic Lymphoma Group randomised trial. *Ann Oncol* 1999, **10**, 1079-1086.