



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

Linfoma primario del sistema nervioso central

Evaluación de susceptibilidad tumoral a
radiocirugía Gamma Knife.

-TESIS DOCTORAL-

ANDRÉS MAURICIO ÁLVAREZ PINZÓN

Salamanca, 2020



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

Linfoma primario del sistema nervioso central

Evaluación de susceptibilidad tumoral a radiocirugía
Gamma Knife.

Memoria presentada por Andrés Mauricio Álvarez Pinzón para optar al
Doctorado Internacional por la Universidad de Salamanca

Director:

Prof. Dr. D. José Ramón Alonso Peña

Salamanca, 2020



**DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR Y PATOLOGÍA
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE CASTILLA Y LEÓN**

DR. JOSÉ RAMÓN ALONSO PEÑA
C/ Pintor Fernando Gallego 1 - INCyL
E-37007 Salamanca (España/Spain)
Tel: +34 923 294500 ext. 5325 · Fax: +34 923 294750 · E-mail: jralonso@usal.es

José Ramón Alonso Peña, Catedrático de Biología Celular de la Universidad de Salamanca,

HACE CONSTAR:

Que la Tesis Doctoral titulada “**Linfoma primario del sistema nervioso central. Evaluación de susceptibilidad tumoral a radiocirugía gamma knife**” ha sido realizada por D. Andrés Mauricio Álvarez Pinzón dentro del Programa de Doctorado en Neurociencias del Instituto de Neurociencias de Castilla y León, bajo mi dirección y, en mi opinión, reúne todos los requisitos científicos y formales para ser defendida y optar al Doctorado Internacional.

Salamanca, 2020

[Redacted signature area]

Fdo.: José Ramón Alonso Peña



A Dios,
A mis padres, Clemencia y Gustavo
A mi amada esposa Lorena,
Mis pequeños hijos Alejandro Mauricio Jr. y Antonella Marie,
A mi estimado Profesor y Amigo Dr. José Ramón Alonso Peña,
A la Licenciada Dra. María Luisa Piraquive

Agradecimientos

El Nacer es aquello que nos permite descubrir una vida llena de oportunidades, para mí se nace del corazón cuando se conoce a Dios, se agradece a cada persona; en especial, a todas aquellas que nos insentivan a creer, seguir, aprender, investigar, alcanzar cada sueño y, ante todo, que nos enseñan a conocer a Dios.

La elaboración de esta tesis doctoral es el inicio de un profundo agradecimiento a Dios por cada una de sus promesas cumplidas, a mi familia por su amor y paciencia, a mi director de tesis Dr. José Ramón, por su amable apoyo, dirección y guía, a los Drs. José Valerio, Aizik Wolf y Jack Michelle, por su apoyo y confianza, a la Dra. María Luisa Piraquive, por su incansable e inigualable ejemplo y enseñanza, a mis pacientes por su confianza en cada diagnóstico y tratamiento, y, ante todo, a mis padres, por su infinito y puro amor.

“Mi mayor triunfo será, cuando lo descubierto de la mano de Dios y mis mentores, dé fruto como aquel pequeño grano de mostaza, que siendo la más pequeña de las semillas, crece haciéndose la más grande de las plantas del huerto, así, lo aprendido en esta tesis doctoral, que inicio de un pequeño hallazgo, mejorara la calidad de vida de todos aquellos que padezcan tan compleja enfermedad.”

"Je veux partager avec vous le secret qui m'a conduit à atteindre tous mes objectifs: ma force réside dans Croire en Dieu."

"Quiero compartir con ustedes el secreto que me ha llevado a alcanzar todas mis metas: mi fuerza reside en Creerle a Dios."

Andrés Mauricio Álvarez Pinzón

Índice

ÍNDICE	1
LISTA DE TABLAS	4
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUCCIÓN	9
Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (PCNSL).....	10
Prevalencia y epidemiología	11
Causas y factores de riesgo	12
Pato-fisiología	13
Diagnóstico	16
Historia Clínica	16
Diagnóstico diferencial e investigaciones auxiliares	21
Tratamiento Actual	24
Pronóstico de tratamiento de Linfoma primario de SNC y SIDA	27
Otras manifestaciones	32
Lesiones Tumoraes y Replicación Tumoral en PCNSL	33
Replicación tumoral en VIH	34
Carga Viral y relación con linfoma primario de sistema nervioso central	34
Plasticidad y reparación neural en tumores cerebrales	36
Radiocirugía Estereotáctica Gamma Knife en Biotecnología y Neurociencias...	39
Radiocirugía Gamma-Knife como nueva terapia mínimamente invasiva	40
Base fisiológica de la radiocirugía.....	43
Radiocirugía en Tumores del Sistema Nervioso Central.....	46
Radiocirugía vs Radioterapia Cerebral Completa en PCNSL	48
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	50

Objetivo Primario	53
Objetivo Secundario	53
Medidas de Análisis en Neurociencias y Medicina Traslacional	54
Medida de Análisis Primario	54
Medidas de Análisis secundario.....	54
Objetivos Exploratorios	54
Criterios de Inclusión	54
Criterios de Exclusión.....	55
MATERIAL Y MÉTODOS	56
Radiocirugía Estereotáctica	58
Evaluación de efectos adversos y criterios de respuesta.....	60
Evaluación Clínica	60
Análisis estadístico	61
RESULTADOS	63
Estudio observacional en pacientes inmunocompetentes	64
Características de los pacientes.....	64
Técnicas de diagnóstico	67
Biopsia Estereotáctica	67
Procedimiento Clínico	69
Plan de Radiocirugía y planeación estereotáctica.....	71
Control de tumores	75
Evaluación Neuropatológica	75
Control de volumen tumoral	77
Tasa de Supervivencia	81
Toxicidad y efectos secundarios	85
Reincidencia tumoral y tratamiento con radiocirugía de rescate	88
Radiocirugía vs. Radiocirugía asociada a terapia HAART en SIDA.....	90
Tratamiento con HAART	93
Evaluación Histopatologica	95

Pronostico clínico y tasa de supervivencia en SIDA	96
Estudio de Imágenes de resonancia magnética cerebral	98
Evaluación de parámetros de Toxicidad en pacientes tratados con GKRS	99
Casos Especiales	102
DISCUSIÓN.....	104
Radiocirugía en comparación con Radioterapia total de cerebro.....	108
Factores Genéticos de PCNSL y su relación con Metotrexato y Radiocirugía .	112
Tomografía y Resonancia Magnética Cerebral en PCNSL	117
Exploraciones con Talio-SPECT	120
Radiocirugía y metotrexato en pacientes inmunocompetentes vs SIDA.....	125
Desarrollos técnicos y ventajas de radiocirugía	129
Reincidencia tumoral y Tratamiento con Radiocirugía de rescate	130
Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central en SIDA	133
Linfocitos CD4 + como predictores del resultado clínico en el PCNSL en SIDA	136
Avances Neurocientíficos y Biotecnológicos en el tratamiento del PCNSL.....	140
Limitaciones de estudio actual.....	141
CONCLUSIONES	142
SUMMARY	149
BIBLIOGRAFÍA	178

Lista de Tablas

Tabla 1. Datos demográficos y perioperatorios de pacientes inmunocompetentes.

Tabla 2. Evaluación neuropatológica.

Tabla 3. Resultados relacionados con lesiones tumorales cerebrales.

Tabla 4. Respuesta a la quimioterapia de primera línea y efectos tóxicos asociados por grupo.

Tabla 5. Características básicas de los pacientes.

Tabla 6. Evaluación de resultado de respuesta a Radiocirugía vs. Radiocirugía y Terapia HAART

Lista de Figuras

Figura 1. Realización de biopsia estereotáctica.

Figura 2. Centro de Radiocirugía Leksell Gamma Knife Perfexion.

Figura 3. Resonancia Magnética Cerebral con plan de radiocirugía.

Figura 4. Comparación de Escala de Karnofsky entre los grupos de pacientes
inmunocompetentes

Figura 5. Resonancia Magnética Cerebral: Pre y Post tratamiento con GKRS

Figura 6: Diagrama de Protocolo Clínico

Figura 7. Linfoma primario del SNC, tinción HE x 400

Figura 8. Evaluación escala de Karnofsky a 24 meses en pacientes VIH+

Figura 9. Hallazgo Incidental de Malformación Vascular Cerebral Asintomática posterior
a tratamiento de PCNSL con Radiocirugía

Lista de Abreviaturas

AR-PCNSL	Linfoma primario del sistema nervioso central relacionado con el SIDA
AraC	Dosis altas de citarabina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARL	Linfoma relacionado con el SIDA
ARN	Acido ribonucleico
BBB	Barrera hematoencefálica
Bcl-6	Proteína 6 del linfoma de células B
CD10	Antígeno Común de la Leucemia Linfoblástica Aguda
CD138	Sindecano-1
CD4 +	Glucoproteína monomérica 59 kDa peso+4 dom. de inmunoglobulinas
CDC	Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América
CR	Respuesta completa
CT	Tomografía Axial Computarizada
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dr-WBRT	Radioterapia de cerebro completo con dosis reducidas
EBER	Dos ARN no codificante asociados con Epstein-Barr.
EBV	Virus de Epstein-Barr
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Estereotaxia	Técnica neuroquirúrgica que posibilita el acceso a zonas profundas del cerebro mediante una aguja de biopsia

Gamma knife	Bisturí Gamma
GKRS	Radiocirugía Gamma Knife
Gy	Unidad de radiación (absorción de un julio por kilogramo de masa).
HAART	Terapia antirretroviral de gran actividad
HD-MTX	Dosis alta de Metotrexato, equivalente a (≥ 3.5 g / m ² superficie corporal)
HIV	Virus de Inmunodeficiencia Humana
IC	Intervalo de confianza
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleukina
IRB	Institutional Review Board
JC	Virus John Cunningham
LDH	Lactato deshidrogenasa
LMP	Proteína viral localizada en la membrana de la célula infectada
LNH	Linfoma no Hodgkin
MTX	Metotrexato: Fármaco desarrollado como un análogo estructural del ácido fólico como antagonista del ácido fólico, bloquea la síntesis de purinas
OS	Supervivencia global
PCNSL	Linfoma primario del sistema nervioso central
PD	Enfermedad progresiva
PET	Tomografía por emisión de positrones
PML	Leuco-encefalopatía multifocal progresiva
PR	Respuesta parcial a Radioterapia

REDCap	Research Electronic Data Capture
RM	Resonancia Magnética Cerebral
SD	Enfermedad estable
SG	Supervivencia general
SHP-1	Proteína tirosina fosfatasa, no-receptor tipo 6
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SLP	Supervivencia libre de progresión
SNC	Sistema nervioso central
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotones de un solo fotón
SRS	Radiocirugía Estereotáctica
Talio-SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotones con talio
TARGA	Tratamiento para el que se utiliza una combinación de tres o más medicamentos para tratar la infección por el VIH
Terapia cART	Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico
TNF	Factor de necrosis tumoral
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VIH-1	Uno de los dos tipos del VIH, el virus causante del SIDA
WBRT	Radioterapia total de cerebro

Introducción

“La esperanza es el sueño del hombre despierto.”

-Aristóteles

Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (PCNSL)

El linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL) es una lesión tumoral de tipo extra ganglionar limitada al sistema nervioso central (SNC) (Carnevale et al., 2016). La gran mayoría de los linfomas del sistema nervioso central (80-90%) son lesiones primarias relativamente poco frecuentes, y representan sólo alrededor del 1-2% del total de los linfomas (Korfel et al., 2017).

Los diferentes tipos de linfomas se pueden dividir en dos tipos característicos: de Hodgkin y no de Hodgkin (Jahnke et al., 2006). El linfoma no de Hodgkin se puede subdividir aún más por el tipo de célula y grado. La gran mayoría de los linfomas primarios de sistema nervioso central se caracterizan por ser tumores de alto grado del tipo de células B no de Hodgkin (Liu et al., 2015). Dentro de los linfomas no Hodgkin, el linfoma primario del sistema nervioso central se describe como una forma rara y agresiva de linfoma extra nodal que generalmente afecta al encéfalo, leptomeninges y/u ojos (Rubenstein et al., 2017).

Como un subtipo único de linfoma no Hodgkin extra nodal, requiere su propio algoritmo diagnóstico y plan de gestión. Siendo una neoplasia maligna poco común, comprende solo el 3% de los tumores primarios del SNC en los Estados Unidos y el 2% de los tumores primarios del SNC en Europa (Ostrom et al., 2013). Entre los linfomas extra ganglionares, solo del 5% al 8% afectan exclusivamente al sistema nervioso central (Wang et al., 2014).

La incidencia anual de linfoma primario del SNC en los Estados Unidos es de aproximadamente 2.000 casos, aunque está aumentando constantemente (Furst et al., 2019)

debido a diferentes tipos de inmunosupresión secundaria a medicamentos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y a medida que la población envejece (Liu et al., 2015).

Cada vez es más evidente en los estudios de enfermedades huérfanas que el linfoma del sistema nervioso central se asocia con un conjunto único de características biológicas, clínicas y terapéuticas (Ferrerri et al., 2016). A diferencia de otras formas de linfoma no Hodgkin, se sabe relativamente muy poco sobre la biología del linfoma del sistema nervioso central y su comprensión fisiopatológica y de tratamiento puede mejorar con estudios de linfomas extra neurales (Schorb et al., 2016).

Prevalencia y epidemiología

La prevalencia de linfoma primario de sistema nervioso central continúa en el siglo XXI siendo significativamente mayor en pacientes inmunocomprometidos que en pacientes inmunocompetentes (Furst et al., 2019). Un dramático aumento en la incidencia de la población inmunocomprometida ocurrió a principios de la década de 1980, coincidiendo con los primeros casos confirmados de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y posteriormente en el progreso de la enfermedad descrita como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (Vangipuram et al., 2019).

Los pacientes con SIDA continúan representando el grupo más numeroso de pacientes inmunocomprometidos con linfoma primario del sistema nervioso central (Alvarez-Pinzon et al., 2019). En especial, en la práctica de infectología clínica, en un paciente con sensibilidad al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), es una afección definitoria del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Scott, 2010). Otros estados inmunocomprometidos asociados incluyen el trasplante de órganos, el síndrome de Wiskott-Aldrich, los síndromes de

inmunodeficiencia congénita y la terapia inmunosupresora prolongada además de su relación con enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjogren y el lupus eritematoso sistémico (Mahale et al., 2019).

Los datos epidemiológicos clínicos sugieren que hasta el 6% de los pacientes con SIDA desarrollarán linfoma primario de sistema nervioso central. En los pacientes con trasplante, secundario a la inmunodepresión farmacológica, el riesgo es de aproximadamente 1-5% (1-2% para pacientes con trasplante renal, y 2-7% para cardíaco, pulmonar y hepático) (Mahale et al., 2018) y los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia congénita presentan un riesgo del 4%. Además, se ha encontrado un creciente número de evidencias que vinculan el virus de Epstein-Barr con la patogénesis del linfoma del SNC en pacientes con SIDA (Kaulen et al., 2019).

Causas y factores de riesgo

Aunque no se conocen las causas exactas del linfoma del SNC, existen varios factores que pueden aumentar el riesgo de una persona de desarrollar tan devastadora enfermedad (Méndez et al., 2018), como por ejemplo tener un sistema inmunitario comprometido debido al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, presentar otros trastornos del sistema inmunitario o tener una inmunosupresión crónica farmacológica (una función reducida del sistema inmunitario) como resultado de la participación en un programa de trasplante de órganos (Grommes et al., 2017).

En las últimas décadas, las estimaciones basadas en la población mundial sobre su incidencia y supervivencia de PCNSL han estado fuertemente influidas por los casos que

ocurren entre individuos infectados por el VIH. En presencia de inmunosupresión secundaria a VIH es muy difícil discernir tendencias en PCNSL inmunocompetente, en particular dados los cambios dramáticos clínicos y fisiopatológicos en el riesgo de linfoma primario de sistema nervioso central relacionado con VIH (Hernández-Ramírez et al., 2019).

Aunque los estudios han sugerido que la incidencia de PCNSL entre las personas inmunocompetentes ha aumentado con el tiempo y que la supervivencia ha mejorado en algunos casos, muy pocos estudios han separado los casos que ocurren entre las personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia adquirida, los receptores de trasplantes e inmunocompetentes (Méndez et al., 2018).

También se ha puesto de manifiesto que, aunque la supervivencia a 5 años en casos de PCNSL no infectados por VIH ha aumentado ligeramente con el tiempo, sigue siendo muy baja, menor de 12 meses después de la confirmación de diagnóstico, en especial en pacientes adultos mayores e inmunocomprometidos (Hernández-Ramírez et al., 2019).

Pato-fisiología

El PCNSL se caracteriza por estar compuesto de inmunoblastos o centroblastos que tienen predilección por los vasos sanguíneos. Generalmente se observa un claro agrupamiento linfoide alrededor de varios pequeños vasos cerebrales. Al igual, los infiltrados reactivos de células T también pueden estar presentes en diversos grados (Zhou et al., 2018).

Un estudio de Sugita et al. (2004) apoyó el concepto de que los PCNSL se originan desde un centro germinal posterior a un centro post-germinal temprano, y que pueden ser capaces de seguir los pasos de maduración (Liu et al., 2015). El estudio incluyó 32 casos de PCNSL con expresión de proteínas específicas en diferentes etapas del desarrollo de linfocitos; las muestras

tumorales fueron inmunofenotipadas para los antígenos asociados con los centros germinales (CD10, Bcl-6) y las etapas centrales no germinales (SHP-1, CD138) (Löw et al., 2018).

En 30 de los 32 casos, los tumores fueron positivos para SHP-1 pero negativos para CD138. Sin embargo, la evidencia actual es contraria a la posibilidad de que los linfocitos malignos realicen más etapas de maduración (Kreher et al., 2015).

El tumor probablemente surge en un ambiente extraneural con posterior localización al SNC, posiblemente en virtud de un neurotropismo específico (Weller et al., 2012).

Contrariamente a los linfomas sistémicos, en el linfoma primario de sistema nervioso central la abrumadora mayoría de los casos se relacionan con el virus de Epstein-Barr (Qian et al., 2017) y es de tipo monoclonal según los estudios de transposición de inmunoglobulina G (Gaidano et al., 1998).

Antes de la introducción de cART, el genoma del virus de Epstein-Barr (EBV) se encontró en 85 a 94% de los pacientes con PCNSL. La localización de este genoma viral se hizo, al igual que para el VIH, mediante la técnica de hibridación in situ utilizando una sonda para ADN pequeño codificado por EBV (EBER1) en material de biopsia (Ponzoni et al., 2007).

El virus de Epstein-Barr contribuye a aproximadamente el 1.5% de todos los casos de cáncer humano en el mundo y, se ha encontrado que los genes virales se expresan en las células malignas. En especial, el EBV también causa de manera muy eficiente la proliferación de linfocitos B humanos infectados.

De igual forma, el virus de Epstein-Barr codifica homólogos de citosinas celulares que permiten que el virus escape o reduzca las respuestas antivirales del huésped y establezca la latencia. Una de esas proteínas es la interleucina 10 viral (vIL-10), un homólogo de la interleucina 10 humana (hIL-10). vIL-10, una proteína de fase lítica tardía codificada por el gen BCRF-1, comparte ~ 80% de homología con hIL-10 (Takashima et al., 2019).

En la fisiopatología de EBV, IL-10 al ser una de las citoquinas estimuladoras de células B, también es una potente citosina supresora para las células T y los macrófagos (Vase et al., 2016). Parece claro esperar que los niveles relativamente altos de IL-10 afecten a la generación de respuestas efectivas de células T al EBV y permitan el crecimiento de estas células infectadas por virus (Schmitt et al., 2019).

En una serie anidada de casos y controles, las personas con polimorfismos de un solo nucleótido vinculados a una menor producción y circulación de IL-10 tenían un menor riesgo de PCNSL (Wong et al., 2012). Por lo tanto, los linfomas primarios de sistema nervioso central asociados al VIH, que están casi todos relacionados con EBV, parecen ser el resultado principalmente de la pérdida de la inmunorregulación efectiva de la infección EBV, más que de la hiperactivación crónica de células B, que ocurre en el linfoma no de Hodgkin (LNH) sistémico del VIH (Breen et al., 2011).

Diagnóstico

Para encontrar y diagnosticar el linfoma del SNC se emplean pruebas que examinan los ojos, el cerebro y la médula espinal. Estas pruebas incluyen un examen físico e historial clínico completo para evaluar el estado mental, junto a un análisis de la coordinación, la capacidad para caminar y qué tan bien funciona el sistema osteo muscular, los órganos de los sentidos y los reflejos (Carnevale et al., 2016).

Historia Clínica

La presentación más típica de PCNSL en un paciente inmunocompetente son los síntomas focales neurologicos progresivos indicativos de una lesión en masa en la que pueden ocurrir convulsiones (Schmitt et al., 2019). A veces, el cambio de estado mental inespecífico conduce a la sospecha de diagnóstico semiológico. Varias presentaciones de variante de PCNSL se discuten en esta sección.

Los pacientes con SIDA tienen más probabilidades de presentar una encefalopatía que otros pacientes con PCNSL (Alvarez-Pinzon et al., 2019). Esto se correlaciona con el patrón de realce difuso y multifocal, que es el más a menudo visto en las imágenes de resonancia magnética cerebral (Grommes et al., 2017).

Un historial de infecciones concurrentes es bastante común, y el recuento medio de CD4 + es de 20 células / μ L. Gran parte de la historia clínica se debe dedicar a establecer si el paciente puede tener inmunodeficiencia y se necesita una cuidadosa historia sexual y de abuso de drogas (Alvarez-Pinzon et al., 2019). Si el paciente es un receptor de trasplante, debe aclararse la naturaleza y la duración de la supresión inmunológica.

Los procedimientos de diagnóstico adicionales pueden ayudar a evitar una biopsia cerebral en pacientes con múltiples comorbilidades. Todos los pacientes con sospecha de PCNSL, tanto inmunocompetentes como inmunocomprometidos, deben someterse a una evaluación oftalmológica completa, incluido un examen con lámpara de hendidura para buscar linfoma vitreorretinal, una patología que ocurre en un 15-25% de los pacientes (Hoang-Xuan et al., 2015).

La incidencia de linfoma ocular en PCNSL relacionada con el VIH no está bien definida, pero se ha recogido en la literatura como una posible complicación cuando se presenta una patología infecciosa coexistente (Wang et al., 2017).

El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) para evidencia citológica de linfoma es realizado cuando no está contraindicado como resultado del efecto de aumento de presión secundario a masa tumoral presente en lesiones cerebrales focales (Soussain et al., 2019).

La evaluación en laboratorio del líquido cefalorraquídeo puede mostrar evidencia de linfoma en 15-30% de pacientes inmunocompetentes y en un porcentaje similar de pacientes con VIH (Bromberg et al., 2007). Otros exámenes auxiliares que son útiles con respecto al diagnóstico diferencial se describen a continuación.

En los estudios radiológicos, después de la administración de contraste yodado para Tomografía Axial Computarizada (CT) o gadolinio para Resonancia Magnética Cerebral (RM), casi todos los PCNSL mejoran homogéneamente. Se supone que los PCNSL son difusamente infiltrativos en el momento de la presentación (Chiavazza et al., 2018).

Las áreas de la enfermedad no son visibles en todos los estudios de neuroimágenes porque están detrás de una barrera hematoencefálica relativamente intacta (Alvarez-Pinzon et al., 2019).

La inclinación del PCNSL por ciertas áreas cerebrales da lugar a su aparición característica en los estudios de neuroimágenes. En los diferentes trabajos clínicos, se ha demostrado que los pacientes inmunocompetentes con estos tipos de tumores cerebrales malignos tienen lesiones solitarias (Hoang-Xuan et al., 2015), aunque actualmente con el aumento de la incidencia de la patología, se ha visto en múltiples casos de PCNSL la presencia de dos o más lesiones tumorales cerebrales (Soussain et al., 2019).

La celularidad densa del tumor explica su aspecto isodenso o hiperdenso en una tomografía cerebral sin realce y una apariencia hipo-intensa en una resonancia magnética cerebral con gadolinio (Wang et al., 2017).

En la evaluación de múltiples tomas de neuroimágenes cerebrales, los pacientes con PCNSL tienen lesiones múltiples o únicas isointensas o hipointensas en las imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1, que mejoran con el material de contraste y tienen edema leve a moderado y algún efecto de masa (Partovi et al., 2014).

En pacientes inmunocompetentes, las lesiones son más frecuentes en el área periventricular y el 85% de las lesiones aumentan de forma homogénea. En pacientes inmunocomprometidos, sin embargo, las lesiones pueden ser corticales o subcorticales y el patrón de mejora es muy variable, casi siempre con mortalidad alta a tres meses luego de confirmación de diagnóstico (Cheng et al., 2019).

En especial, en el PCNSL asociado al virus de inmunodeficiencia humana, se encuentra con mayor frecuencia una mejora del anillo en la resonancia magnética cerebral, y dicha mejora puede ser de distintos tipos: homogénea, heterogénea, sub-ependimaria o giriforme (Chiavazza et al., 2018).

Al igual que el PCNSL en pacientes inmunocompetentes, el diagnóstico definitivo de PCNSL en pacientes inmunocomprometidos se basa en la confirmación histopatológica (González-Aguilar et al., 2011). Sin embargo, la biopsia cerebral de una lesión cerebral focal tiene riesgos inherentes de morbilidad y mortalidad que pueden ser incluso mayores en pacientes con VIH que en pacientes inmunocompetentes (Chiavazza et al., 2018).

Después de que el linfoma del SNC sea diagnosticado por medio de valoración por histopatología, se pueden realizar diversas pruebas para determinar si el cáncer se ha diseminado (Soussain et al., 2019). La información obtenida se usa para hacer un pronóstico de la enfermedad y planificar su tratamiento (Mulazzani et al., 2019).

Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida pueden tener infecciones sistémicas o locales coexistentes y cualquier cambio en los hallazgos del examen neurológico o los estudios de neuroimágenes debe investigarse de forma amplia para la posibilidad de un co-diagnóstico además de PCNSL (Bullis et al., 2019).

En la población VIH-positiva, el linfoma primario del SNC se manifiesta con mayor frecuencia en una etapa avanzada del SIDA en el contexto de recuentos muy bajos celulares de CD4 +, generalmente < 100 células / μL (Weller et al., 2012).

La media del recuento de CD4 + en pacientes con VIH y linfoma primario del SNC es alrededor de 14 células / μL . Aunque hubo una tendencia a aumentar la incidencia en la población con VIH desde la década de 1990, el impacto en esta población de pacientes ha ido disminuyendo debido al descubrimiento de nuevos agentes retrovirales y la terapia HAART para el tratamiento de VIH (Kaulen et al., 2019), lo que contradice la tendencia observada en la población VIH-negativa (Liu et al., 2015).

Presumiblemente, la disminución de la incidencia en la población con VIH se relaciona en parte con un mejor control de la enfermedad y una mayor adherencia al tratamiento retroviral en individuos infectados como resultado de una terapia antirretroviral altamente activa que disminuye oportunamente la carga viral y restaura los recuentos de células CD4 + (Moullignier et al., 2017).

Debido a que los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central a menudo se clasifican simplemente como VIH-negativos o VIH-positivos, el perfil epidemiológico de los pacientes VIH-negativos con inmunosupresión iatrogénica es menos claro en Norteamérica y Europa (Weller et al., 2012).

La población postrasplante puede ser la mejor estudiada hasta la fecha de la publicación de esta tesis doctoral. Los estudios epidemiológicos concluyen que más del 20% de los linfomas postrasplante involucran al SNC (Jahnke et al., 2006).

Estos se clasifican como una entidad distinta (trastornos linfo-proliferativos posteriores al trasplante) y pueden seguir una historia natural similar a la del linfoma primario típico del SNC (Mulazzani et al., 2019), o un curso más indolente (Bullis et al., 2019).

El riesgo de desarrollo de trastornos linfo-proliferativos después del trasplante está influido por el tipo de trasplante realizado, la presencia y estado del virus de Epstein-Barr del receptor antes del trasplante y comorbilidades adicionales (Mahadevan et al., 2015). En la mayoría de los pacientes inmunocomprometidos los linfomas son EBV-positivos; su identificación supone una ayuda clínica para su diagnóstico temprano (Grommes et al., 2017).

Diagnóstico diferencial e investigaciones auxiliares

El diagnóstico diferencial de un paciente con sospecha de linfoma primario de sistema nervioso central depende del estado inmunitario del paciente y el aspecto radiográfico de las lesiones. Por ejemplo, las principales posibilidades de diagnóstico diferencial planteadas en un paciente inmunocompetente con una lesión solitaria (además de PCNSL) son tumores cerebrales primarios de alto grado (Bullis et al., 2019), como glioblastoma y metástasis cerebrales aisladas por cáncer de mama o pulmón, entre otros (Brandsma et al., 2017).

En pacientes con SIDA, las lesiones multifocales se caracterizan por aumentar el tamaño del anillo de la lesión y plantean la posibilidad de un diagnóstico diferencial asociado a una lesión de tipo infeccioso por un parásito microscópico llamado *Toxoplasma gondii*, que puede vivir dentro de las células de los seres humanos y de los animales, sobre todo de los gatos y de los animales de granja y producir toxoplasmosis cerebral. Además de toxoplasma, dichas lesiones cerebrales pueden ser causadas por otros tipos de infecciones oportunistas (Grommes et al., 2019).

Las anomalías cognitivas y de resonancia magnética más difusas sugieren la posibilidad de algún proceso de encefalitis infecciosa, como herpes zóster, encefalitis por citomegalovirus, meningitis criptocócica o complejo de SIDA / demencia.

Los diferentes tipos de diagnóstico a considerar en un caso de PCNSL incluyen los siguientes:

- Gliomas del tronco cerebral
- Encefalomiелitis aguda diseminada
- Meningitis aséptica
- Epéndimoma
- Epilepsia en niños con discapacidad intelectual.
- Glioblastoma multiforme
- Astrocitoma de bajo grado
- Complicaciones del SNC asociadas al VIH-1.
- Infecciones oportunistas asociadas al VIH-1: criptococosis del SNC
- Infecciones oportunistas asociadas al VIH-1: toxoplasmosis del SNC
- Carcinomatosis leptomenínea
- Neuro-sífilis
- Mielopatía transversa longitudinalmente extensa

De manera poco frecuente, el PCNSL se puede presentar como una mielopatía transversa longitudinalmente extensa. Entonces la condición a menudo imita la miелitis transversa.

La claridad y distinción morfológica del PCNSL puede mejorar en la RM con gadolinio (Yang et al., 2019). Desafortunadamente, la falta de sospecha del diagnóstico de linfoma primario de sistema nervioso central (Bullis et al., 2019) y su pobre evaluación clínica conduce a un retraso en el diagnóstico y el tratamiento y a un peor pronóstico a corto y medio plazo (Malikova et al., 2019).

En pacientes con SIDA, las patologías del sistema nervioso central más comunes son la toxoplasmosis cerebral, la leuco-encefalopatía multifocal progresiva (PML) y el PCNSL, siendo éstas las tres causas más comunes en el grupo de lesiones cerebrales focales (Lin et al., 2019).

Distinguir PCNSL de encefalopatía multifocal progresiva suele ser bastante sencillo basándose en imágenes de resonancia magnética (Malikova et al., 2019) y tomografía cerebral, ya que las lesiones de encefalopatía multifocal progresiva relacionadas con VIH casi nunca tienen efecto de masa o realce de contraste.

La combinación de tales lesiones cerebrales focales y la presencia del virus John Cunningham (JC) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) conducen a una probabilidad aún mayor de un diagnóstico correcto de encefalopatía multifocal progresiva (Malikova et al., 2016). La terapia cART no influye en las características de RM de la leuco-encefalopatía progresiva focal (PML) (Miller et al., 2019).

Un patrón de resonancia magnética descrito como el signo de objetivo excéntrico en la imagen T1 post-contraste, observado en 30% de los casos de toxoplasmosis cerebral, sugiere la posible presencia de esta infección parasitaria (Kumar et al., 2010).

El signo radiológico de la toxoplasmosis cerebral es muy similar al de linfoma de sistema nervioso central y es muy fácil de confundirse ya que es de tipo concéntrico y se caracteriza por ser lesiones focales que miden entre 1 y 3 mm de diámetro, múltiples, hipodensas en CT, con realce en anillo que determinan efecto de masa y se rodean de edema vasogénico (Mahadevan, et al., 2013). Sin embargo, estos signos no son patognomónicos, ya que su especificidad aún no se ha dilucidado (Rangarajan et al., 2010).

A la hora de diferenciar ambos diagnósticos, otra modalidad de resonancia magnética que se ha investigado es la imagen de difusión ponderada (Miller et al., 2019). En un estudio, se compararon los coeficientes de difusión aparente de las lesiones cerebrales en pacientes con PCNSL (8 lesiones, 4 pacientes) y toxoplasmosis cerebral (13 lesiones, 7 pacientes). Hubo una superposición considerable entre las proporciones de coeficientes de difusión aparente para ambos diagnósticos, aunque las relaciones de coeficientes de difusión aparente de más de 1,6 solo se observaron en las lesiones de toxoplasmosis cerebral (Housni et al., 2018).

Tratamiento actual

El régimen basado en dosis altas de metotrexato es la terapia de primera línea para PCNSL recién diagnosticada (Mondello et al., 2019). Un rango de dosis de 1-8 g / m² de superficie corporal es suficiente para cruzar la barrera hematoencefálica, que se caracteriza por estar formada por células endoteliales que recubren los capilares del cerebro. Sirve para controlar y restringir el paso de sustancias tóxicas entre la circulación sanguínea y el fluido cerebral (Cobert et al., 2010; Hoang-Xuan et al., 2015).

Desafortunadamente, la evidencia de una asociación dosis-respuesta en el tratamiento con metotrexato no está clara. Se cree que las dosis altas de metotrexato (HD-MTX) de ≥ 3.5 g / m²

administradas por infusión intravenosa rápida (dentro de 2-3 horas) alcanzan niveles citotóxicos en el LCR (Cobert et al., 2010). Se administra un mínimo de cuatro a seis inyecciones a intervalos de 14-21 días en la mayoría de los protocolos de inducción, especialmente en ausencia de un tratamiento de consolidación posterior. Se recomienda que los pacientes que logren solo una respuesta parcial (RP) después de cuatro o cinco ciclos de HD-MTX reciban ciclos adicionales (Cai et al., 2019).

La infusión de HD-MTX requiere hiperhidratación previa y posterior al tratamiento, alcalinización de la orina, rescate con leucovorina y control del nivel de metotrexato en suero. Existen variaciones significativas en el metabolismo de metotrexato (MTX) entre los pacientes con PCNSL (Cobert et al., 2010). En el tratamiento actualmente no se encuentra una clara guía clínica y efectiva y aunque los linfomas del sistema nervioso central responden en algunos casos a la quimioterapia y la radioterapia (Cai et al., 2015), el pronóstico sigue siendo pobre y deficiente, con altas tasas de recurrencia y alto índice de mortalidad tras 12 a 18 meses después de su diagnóstico (Wang et al., 2014; Liu et al., 2015).

El linfoma primario del sistema nervioso central se considera en la práctica neuro clínica como una enfermedad muy agresiva (Mondello et al., 2019). La quimioterapia puede administrarse por vía sistémica o intratecal y algunos pacientes han sido tratados a lo largo del tiempo con administración intraarterial de agentes quimioterapéuticos tras la interrupción de la barrera hematoencefálica (Han et al., 2017).

El metotrexato en dosis altas combinado con dosis altas de citarabina (AraC) se considera actualmente el tratamiento estándar de rescate, desafortunadamente con muy pobres resultados (Mondello et al., 2019). Por ello, se ha sugerido que la consolidación de la radioterapia total del

cerebro no tiene ningún beneficio adicional con respecto a la supervivencia general (SG) después de altas dosis de MTX solo o en combinación con ifosfamida (Thiel et al., 2010).

No obstante, aunque la intervención quirúrgica a menudo es necesaria para fines diagnósticos, está comprobado que no proporciona ningún beneficio terapéutico y generalmente se reserva para los casos en que el tumor podría causar una hernia cerebral (Yun et al., 2017). Sin embargo, algunos autores de reportes de caso cuestionan estos puntos de vista tradicionales y consideran que la intervención quirúrgica puede ser apropiada en casos seleccionados (Cloney et al., 2017).

En el análisis molecular, se encuentra que el linfoma de células T primario del SNC es raro y la afectación del SNC por el linfoma de Hodgkin es incluso más rara (Menon et al., 2015). Las características imagenológicas del linfoma del SNC son variables, y los intentos de correlacionar las características de la imagen con los subtipos histológicos han producido resultados inconsistentes (Cai et al., 2019). Por lo tanto, el diagnóstico definitivo de PCNSL depende de la biopsia estereotáctica y la evaluación histológica. Sin embargo, la exploración con neuroimágenes puede sugerir el diagnóstico, lo que lleva a la iniciación oportuna de la terapia adecuada (Shyam et al., 2013).

Pronóstico de tratamiento de Linfoma primario de SNC y SIDA

El linfoma primario del SNC relacionado con el SIDA (AR-PCNSL) ha sido considerado como una manifestación terminal de la infección por VIH (Vangipuram et al., 2019) que típicamente se asocia con recuentos de células CD4 + menores de 50 células / mm³ (Ostrom et al., 2013).

AR-PCNSL es notable por su naturaleza agresiva y mal pronóstico que es evidentemente inferior al PCNSL que surge en el paciente inmunocompetente (Scott., 2010). La supervivencia para los pacientes con AR-PCNSL rara vez supera los tres meses (Liu et al., 2017). Desde principios de la década de 1990 se ha reconocido que el progreso de tratamiento y supervivencia en AR-PCNSL requeriría avances significativos en el control del VIH (Yang et al., 2019).

El desarrollo de la terapia antirretroviral combinada (cART), también conocida como terapia antirretroviral de gran actividad TARGA (o HAART por sus siglas en ingles), ha sido transformadora en el tratamiento global del VIH (Vangipuram et al., 2019) y patologías asociadas (Gupta et al., 2017), lo que ha provocado un marcado descenso en la incidencia de nuevos diagnósticos de SIDA y en muertes relacionadas con el SIDA (Andrade et al., 2017).

Este nuevo protocolo de tratamiento ha permitido que más de tres décadas después de los primeros casos, la infección por VIH ya no sea una enfermedad universalmente mortal; sin embargo, hay aproximadamente 50.000 nuevos casos de infección por VIH por año en los Estados Unidos (Wolff et al., 2017).

Desafortunadamente y a pesar de una disminución en la incidencia del linfoma no Hodgkin asociado con el VIH desde la implantación del cART (Uldrick et al., 2014), los

linfomas relacionados con el SIDA siguen siendo la neoplasia maligna asociada con el VIH más común (Shiels et al., 2016).

La integración optimizada de cART con quimioterapia citotóxica, aún no se ha establecido para cada uno de los tumores malignos relacionados con el SIDA (Vangipuram et al., 2019). La administración simultánea de componentes antirretrovirales de cART, incluidos los inhibidores de la proteasa del VIH durante la quimioterapia para linfomas agresivos (Uldrick et al., 2014), ha sido un tanto controvertida, particularmente con regímenes infusionales en los que los parámetros farmacocinéticos de los agentes quimioterapéuticos pueden alterarse por interacciones con cART (Berretta et al., 2016).

Además, se ha demostrado que a pesar del tratamiento concomitante con cART, el linfoma no Hodgkin agresivo relacionado con el SIDA (Uldrick et al., 2014), tratado con quimioterapia infusional muestra disminuciones estadísticamente significativas en las poblaciones de CD4 (células T cooperadoras) y CD8 (células T citotóxicas) en sangre periférica (Mahadevan et al., 2015), asociándose a efectos secundarios devastadores y alta mortalidad.

Sin embargo, una revisión retrospectiva de los factores de tratamiento asociados con los resultados favorables en el linfoma no Hodgkin sistémico asociado al VIH ha demostrado que el uso simultáneo de cART con quimioterapia se asoció con mejores tasas de respuesta completa y mayor supervivencia (Vangipuram et al., 2019). Sin embargo, este estudio excluyó a los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central relacionado con el SIDA (AR-PCNSL) (Ferrerri et al., 2017).

Hasta la fecha, existen datos limitados sobre la seguridad y / o eficacia de la integración de cART con la quimioterapia para AR-PCNSL (Uldrick et al., 2014), y por estas razones, a partir de 2012, las autoridades sanitarias en este campo propusieron radiación completa de cerebro inicial más cART como la atención estándar, con la presunción de que AR-PCNSL sigue siendo esencialmente incurable (Cai et al., 2019).

La última década ha sido testigo de una evolución significativa en el tratamiento del linfoma primario de SNC entre pacientes inmunocompetentes (Grommes et al., 2019), con mayor énfasis en el tratamiento con dosis altas de metotrexato y diferimiento o eliminación de radioterapia completa de cerebro, ampliamente reconocido por su asociación con la disfunción cognitiva irreversible (Carnevale et al., 2016).

Además, dado el problema de la encefalopatía por VIH, los pacientes con AR-PCNSL pueden ser particularmente susceptibles a una lesión cerebral inducida por radiación (Lin et al., 2019). Debido a que el SIDA se ha convertido en una enfermedad crónica (Vangipuram et al., 2019), la supervivencia y la calidad de vida han surgido como cuestiones clave para los pacientes infectados de VIH (Goncalves et al., 2016).

Evaluación Cognitiva y resultado cognitivo: quimioterapia con radioterapia total del cerebro (WBRT)

Uno de los primeros estudios sobre la neurotoxicidad relacionada con el tratamiento de inicio tardío (Smart., 2017) concluyó que aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con terapia de modalidad combinada desarrollaron neurotoxicidad. Los principales síntomas fueron demencia, desequilibrio de la marcha, incontinencia urinaria y empeoramiento del estado funcional, que se desarrolló después de un tiempo medio de 13 meses desde el diagnóstico (Wilke et al., 2018). Es importante destacar que hubo una asociación significativa entre los pacientes del grupo de mayor edad (> 60 años) y el desarrollo de estos efectos secundarios (Makale et al, 2017).

Morris et al. (2013) evaluaron los supervivientes de PCNSL y compararon los resultados entre pacientes que habían recibido quimioterapia con radioterapia total del cerebro (WBRT) +/- con pacientes que recibieron quimioterapia sola. El grupo que recibió Radioterapia Total de Cerebro era más joven de media que el grupo de quimioterapia sola y tuvo un seguimiento más prolongado (Morris et al., 2013). Todos los pacientes en el grupo de quimioterapia sola tenían 60 años o más. Desafortunadamente, los detalles de su terapia no se describen en el informe.

La evaluación cognitiva inicial se realizó después del tratamiento y un subgrupo de estos pacientes fue seguido nuevamente 8 meses después. Los pacientes que recibieron únicamente quimioterapia tuvieron puntajes significativamente mejores en algunos dominios cognitivos que los pacientes tratados con WBRT +/- quimioterapia (Morris et al., 2013; Smart., 2017; Makale et al, 2017).

Los pacientes mayores que recibieron quimioterapia se deterioraron cognitivamente menos que los pacientes mayores que recibieron WBRT como parte de su tratamiento (Correa et al., 2012). Curiosamente, los pacientes tratados sólo con quimioterapia (todos los mayores de 60 años) también tenían menos problemas de memoria que los pacientes menores de 60 años que recibieron radioterapia total de cerebro (Wilke et al., 2018).

En pacientes tratados con WBRT +/- quimioterapia, no hubo diferencias significativas en el desempeño de la memoria entre los pacientes más jóvenes y los pacientes mayores (Correa et al., 2012). Este estudio documentó la aparición de neurotoxicidad relacionada con radioterapia total de cerebro independientemente de la edad.

Un estudio europeo multicéntrico evaluó a los pacientes que recibieron la quimioterapia y a otro grupo que fue tratado con MTX, IT citarabina e hidrocortisona seguido de radioterapia total de cerebro. Se realizaron extensas evaluaciones neuropsicológicas y de calidad de vida. Este estudio incluyó un grupo joven de pacientes (media de edad de 44 años) (Wilke et al., 2018).

El estudio concluyó que, aunque hubo una respuesta al tratamiento en ambos grupos, el deterioro cognitivo fue significativamente mayor en el grupo de Radioterapia Completa de Cerebro a pesar de una respuesta tumoral completa, lo que sugiere que las alteraciones cognitivas resultaron del tratamiento en lugar del tumor. Los autores argumentaron que el tratamiento de modalidad combinada para PCNSL se asocia con un deterioro cognitivo incluso en pacientes menores de 60 años (Makale et al., 2017).

Otras manifestaciones

Alessandro et al. (2017) informaron 48 casos de PCNSL desde enero de 1992 a mayo de 2015, de los cuales el 5% presentaba linfoma meníngeo primario. El 85% (41 casos) eran inmunocompetentes en el momento del diagnóstico.

El 94% (45 casos) tuvo compromiso parenquimatoso, 4% (2 casos) meníngeo y 2% (1 caso) ocular. El lóbulo más afectado fue el frontal 43% y 35% tuvieron compromiso de los ganglios basales. Cuatro de ellos presentaron linfomatosis neuronal que afectaba a los nervios craneales y periféricos. Estas manifestaciones pueden simular otras afecciones neurológicas como pseudotumor cerebri o vasculitis. Dichas lesiones requieren biopsias meníngeas o nerviosas para un diagnóstico definitivo.

El LCR mostró marcadores de inflamación en el 72%, aunque solo 11.1% de los casos presentaron examen citológico positivo. El 56% presentó síndrome piramidal como manifestación inicial (Alessandro et al., 2017). Otras formas de presentación fueron: deterioro cognitivo con una evolución rápida (33%); neuropatía craneana (21%); trastornos psiquiátricos (12.5%); síndrome cerebeloso (10%); trastornos campimétricos (10%); hipertensión endocraneana (8%); síndrome comicial (8%); y síntomas sensitivos (8%) (Furst et al., 2019).

A pesar de que la muestra constaba de un limitado número de casos, estos autores observaron que los pacientes inmunocomprometidos presentan formas histológicas atípicas (tipo-T), compromiso frontal-occipital y realce en anillo en RM (Shyam et al., 2013), en una proporción estadísticamente mayor que en los pacientes inmunocompetentes (Malikova., 2019).

Lesiones TumORAles y Replicación Tumoral en PCNSL

Por definición, las lesiones tumorales del linfoma primario de sistema nervioso central surgen y se limitan al SNC, con una participación poco frecuente de otros órganos. En PCNSL no relacionada con SIDA, el análisis de los genes de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina (Ig) ha revelado una expresión anómala del gen V4-34 (Mondelo et al., 2019), observado en hasta 50% de los casos, lo que sugiere un papel funcional para el antígeno o superantígeno en la patogénesis del linfoma (Nagano et al., 2019).

De CD4 activado y CD8 se sabe que las células T y las células B activadas cruzan la barrera hematoencefálica y entran en todas las partes del encéfalo en números bajos. Además, el tejido cerebral contiene astrocitos residentes, microglía, células endoteliales y pericitos potencialmente capaces de presentar antígenos (Rubenstein et al., 2017).

En varios estudios se ha publicado que las células tumorales en el SNC pueden haber encontrado un estímulo ambiental adicional independiente del antígeno o se ha producido un evento de transformación final en un miembro del clon que ha ingresado al SNC (Grommes et al., 2019). Aunque las células B normales no emigran del cerebro (Ferrerri et al., 2017), sigue siendo posible que las células tumorales puedan escapar a la periferia donde experimentan una mayor diversificación.

Replicación tumoral en VIH

En las células infectadas, el genoma del virus de Epstein-Barr contribuye a la transformación maligna mediante la expresión de genes con actividad oncogénica, como proteínas de actividad de membrana latente (LMP-1 y 2), antígeno nuclear de EBV y ARN nuclear pequeño codificado por virus de Epstein-Barr (EBER) (Chong et al., 2019).

Estas proteínas pueden rescatar células que de otra manera sufrirían apoptosis y permitirían una mayor proliferación (Kaulen et al., 2019). En el huésped inmunocompetente, dicha proliferación está contrarrestada por linfocitos T citotóxicos. Sin embargo, en los hospedadores inmunosuprimidos, los linfocitos infectados con virus de Epstein-Barr pueden proliferar sin regulación, dando como resultado linfomas malignos (Mondello et al., 2019).

En un estudio pequeño, 23 pacientes con PCNSL relacionados con el VIH carecían de la función de las células T CD4 + específicas del virus de Epstein-Barr antes del desarrollo de PCNSL (Chong et al., 2019). Esto fue independientemente de los recuentos totales de células T CD4 + y de los pacientes con PCNSL no asociado a VIH (Kaulen et al., 2019). Posiblemente, subconjuntos específicos de células T específicas de patógenos, por ejemplo, las específicas para EBV, se pierden irremediablemente debido a la infección por VIH (Matinella et al., 2015).

Carga Viral y relación con el linfoma primario de sistema nervioso central

Aunque la incidencia del linfoma relacionado con el SIDA ha disminuido tras la llegada de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART) (Hernández-Ramírez et al., 2019), la morbilidad y la mortalidad asociadas a esta complicación siguen siendo significativas debido a

la evolución clínica agresiva y la alta frecuencia de localización extra-nodal, especialmente en el sistema nervioso central (Alvarez-Pinzon et al., 2019).

Cada medicamento de HAART combate el VIH de una forma particular para demorar o detener la multiplicación del virus (Gupta et al., 2017). La terapia antirretroviral de gran actividad incluye tres o más medicamentos antirretrovirales (Matinella et al., 2015).

Varios estudios han demostrado la utilidad de medir la carga de EBV-DNA en el líquido cefalorraquídeo para diagnosticar lesiones de linfoma relacionado con el SIDA (ARL) en el SNC, independientemente del tipo de localización del linfoma, y de la presencia de PCNSL o afectación del sistema nervioso central del linfoma relacionado con el SIDA sistémico (Mondello et al., 2019).

Aunque el valor diagnóstico del ADN-VEB para PCNSL VIH-positivo está bien documentado, la evidencia que muestra su utilidad para identificar lesiones del SNC de Linfoma relacionado con el SIDA sistémico no ha sido comprobada (Matinella et al., 2015).

Independientemente de los recuentos de células T CD4 + absolutos, una carencia casi completa de células T CD4 + específicas de EBV en pacientes VIH positivos permite una progresión a PCNSL (Alvarez-Pinzon et al., 2019). La falta de función de las células T CD4 + específicas de EBV, independientemente de los recuentos de células T CD4 + absolutos, probablemente represente un fenómeno más general (Chong et al., 2019).

Plasticidad y reparación neural en tumores cerebrales

Los avances tecnológicos y la medicina traslacional con el desarrollo de neuroimágenes y estimulación cortical directa en sujetos humanos han brindado a los neurocientíficos una ventana a la sincronización y la anatomía funcional de las redes cerebrales que subyacen a este proceso dinámico (Mateos-Aparicio et al., 2019), su identificación en la evaluación preclínica y su extrapolación a la práctica clínica (Wingrove et al., 2019), lo que es el fundamento de esta tesis doctoral.

Un sistema de evaluación de tumores cerebrales por medio de una cartografía cerebral asociada al uso de neuro-navegación en el quirófano es un modelo interesante para estudiar los aspectos clínicos de la neuro-plasticidad (Shapey et al., 2019). Ello permite al neurocirujano identificar directamente las regiones críticas del cerebro para una función dada al inhibir virtualmente un área cortical o subcortical. Por medio de la elaboración de un plan quirúrgico en radiocirugía se plantea disminuir el tamaño de la lesión cerebral en algunas áreas identificadas como críticas en el primer tratamiento (Sinclair et al., 2018).

Además, se observa una mayor tasa de déficits neurológicos evidentes en otros tipos de tumores (Fisicaro et al., 2016) y pacientes con accidente cerebrovascular agudo en comparación con los tumores de linfoma primario del sistema nervioso central. Por lo tanto, una lesión cerebral más rápida puede desbordar el potencial de plasticidad (Conklin et al., 2015), mientras que las lesiones más crónicas e indolentes podrían permitir una reorganización funcional máxima.

Existe evidencia de reclutamiento ipsilateral y contralateral de circuitos neuronales sanos para compensar la pérdida inducida por la lesión tumoral. El reclutamiento ipsilateral parece

ocurrir más agudamente, probablemente desenmascarando las conexiones latentes. Por ejemplo, se ha demostrado la plasticidad a corto plazo en la corteza motora primaria de pacientes con PCNSL durante el plan quirúrgico de radiocirugía (Mateos-Aparicio et al., 2019).

A más largo plazo, los pacientes con radiocirugía en el área motora suplementaria muestran el reclutamiento del área motora suplementaria contralateral para mantener la función, y, de hecho, el reclutamiento del área motora suplementaria contralateral está asociado a procesos de recuperación más rápidos (De-Angelis et al., 2002). Este hallazgo es paralelo al mayor grado de recuperación funcional en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico con afectación contralateral (Mateos-Aparicio et al., 2019).

Mientras que la neuroplasticidad cortical es más sencilla conceptualmente en la corteza motora primaria y en la corteza sensorial, también se ha demostrado en las regiones relacionadas con el lenguaje en el cerebro, como las áreas de Wernicke y Broca (Smith et al., 2017).

La neuroplasticidad después de la lesión cerebral y el desarrollo de resistencia a la terapia de cáncer cerebral no se comprenden bien hasta ahora (De Angelis et al., 2019), y aunque los cambios a nivel sináptico desempeñan un papel esencial en la redistribución de la función (Ghinda et al., 2017) es evidente que la plasticidad macroscópica a gran escala juega un papel esencial en la recuperación cerebral y la reorganización después de la lesión y que su estudio es relevante.

Clínicamente, recuperar o restablecer la representación cortical de una función dada puede resultar en una recuperación funcional (Mateos-Aparicio et al., 2019), lo que es complejo en pacientes tratados con radioterapia completa de encéfalo y sus efectos de disminución neurocognitiva a medio y largo plazo, en especial asociados a radioterapia (Lawrie et al., 2018).

Los pacientes con tumores cerebrales pueden permanecer funcionalmente normales a pesar de que el tumor se infiltra en las regiones corticales primarias (Grommes et al., 2019). Esta plasticidad es el resultado de una reorganización cortical en respuesta al tumor cerebral que en el caso específico del linfoma primario de sistema nervioso el paciente podría llegar a recuperar la funcionalidad absoluta por medio de terapia antirretroviral y radiocirugía (Alvarez-Pinzon et al, 2016).

En contraste con estos ejemplos de plasticidad cortical, la naturaleza irreversible del daño de los tractos subcorticales produce una falta de recuperación funcional e incluso hay evidencias de que la pérdida subcortical deprime la capacidad del cerebro para adaptarse a daños futuros (Yuan et al., 2017). El mantenimiento crítico de las vías de sustancia blanca subcortical se demostró en un estudio que examinó la capacidad de neuroplasticidad como una función de la ubicación de la lesión cerebral (Sierpowska et al., 2019).

Radiocirugía Estereotáctica Gamma Knife en Biotecnología y Neurociencias

La radiocirugía estereotáctica utiliza un marco de estereotaxis, una guía de tomografía axial computarizada, resonancia magnética y haces desde múltiples puntos estratégicos (Cheng et al., 2019) para administrar una dosis precisa y alta de radiación a un volumen objetivo elegido.

El uso de esta técnica permite administrar radiación de dosis alta a un objetivo que contiene tejido sano o patológico mientras se minimiza el daño significativo por radiación aguda o tardía a los tejidos adyacentes (Kondziolka et al., 2015).

El sistema de radiocirugía Gamma Knife consiste en una colección de más de 200 fuentes de cobalto 60 rodeadas por un escudo de 18 000 kg. Las fuentes están orientadas de manera que todos los haces convergen en un único punto denominado isocentro (Sheehan et al., 2014). Esta matriz produce una precisión objetiva entre 0.1 y 1 mm, que es al menos tan buena como la mejor delineación de lesión posible con la tecnología de imagen actual (Alvarez-Pinzon et al., 2017).

Algunas ventajas y desventajas en el caso de los tumores cerebrales en función de cómo se podría utilizar la radiación se describen a continuación:

1. Una posible desventaja radiobiológica de la radiocirugía Gamma Knife, o incluso de cualquier régimen hipo fraccionado, es la incapacidad de explotar la redistribución del ciclo celular. La radiocirugía de fracción única puede no dar como resultado una muerte celular mejorada en comparación con un régimen de radioterapia convencional

prolongado porque las células no tienen tiempo para redistribuirse en fases más radiosensibles (G2 y M) del ciclo celular (Kondziolka et al., 2015).

2. Una segunda desventaja radiobiológica potencial de la radiocirugía de fracción única es la incapacidad de explotar la re-oxigenación en las células tumorales hipóxicas, que es otra ventaja potencial de la radioterapia convencional (Kondziolka et al., 2019).
3. Sin embargo, una posible ventaja radiobiológica de la radiocirugía es su capacidad para limitar la repoblación de células tumorales, una desventaja observada claramente en los estudios de radioterapia convencional (Alvarez-Pinzon et al., 2017).
4. De igual manera, durante el tratamiento con radiocirugía, el paciente se coloca de modo que el objetivo coincida con el isocentro de la unidad Gamma Knife (Sheehan et al., 2014). Utilizando técnicas de bloqueo de haces, isocentros múltiples o superpuestos y ponderación de isocentros diferenciales, el volumen de radiación se aproxima de forma precisa al de la lesión objetivo (Kondziolka et al., 2015).

Radiocirugía Gamma-Knife como nueva terapia mínimamente invasiva

La utilidad potencial de la radiación ionizante para tratar el cáncer se reconoció poco después del descubrimiento de los rayos X, al verse que pueden causar un daño extenso al ADN. Antes del desarrollo de las técnicas estereotácticas, se administraba la radiación al cáncer y a un volumen significativo de tejido normal circundante (Sheehan et al., 2014).

Los cinco principios descritos por Withers y Peacock en 1989 con respecto a la radiación de tumores se describen como la reparación de daños subletales, reoxigenación del tumor, reordenamiento o redistribución dentro del ciclo celular, repoblación o regeneración de células normales y malignas supervivientes y radiosensibilidad (Brown et al., 2014).

Los principales avances en la localización estereotáctica, la neuroimágenes no invasiva y las nuevas metodologías en la física de la radiación permiten irradiar selectivamente un objetivo bien definido, en gran medida respetando el tejido normal circundante (Alvarez-Pinzon et al., 2017).

Este enfoque, llamado radiocirugía estereotáctica, se logra al enfocar múltiples rayos de radiación en el tejido tumoral desde diferentes direcciones (Cordeiro et al., 2019) y aplicar los cinco principios descritos por Whitters y Peacock específicamente en el tejido que requiere tratamiento, en el caso de esta tesis doctoral, en el tejido canceroso del linfoma primario de sistema nervioso central.

Según los resultados clínicos, la radiocirugía es una modalidad de tratamiento preciso, eficaz, mínimamente invasivo para trastornos funcionales, malformaciones arteriovenosas, tumores cerebrales benignos y tumores cerebrales malignos (Deepak et al., 2007). En especial la radiocirugía estereotáctica se refiere a la administración de un número único o muy limitado de dosis relativamente grandes de radiación administradas a un objetivo pequeño y definido con precisión. Estas se logran utilizando haces de radiación múltiples, no paralelos y que convergen en la lesión objetivo (Sinclair et al., 2019).

La dosis terapéutica completa se limita al área donde todos los haces se superponen, mientras que las áreas no objetivo reciben dosis mucho más pequeñas de uno o un número limitado de haces de radiación. Por lo tanto, la radiocirugía estereotáctica requiere una localización precisa de la lesión y el posicionamiento correcto del paciente durante el tratamiento (McTyre et al., 2017).

La dosis de radiocirugía estereotáctica se define por la cantidad de radiación administrada en el margen de la lesión específica; esto se conoce como la dosis de prescripción. Típicamente, la dosis marginal administrada en una sola sesión varía desde 11 Gy (para el tratamiento de lesiones benignas) hasta 70 Gy (para la talamotomía, en el tratamiento de trastornos del movimiento). La cantidad de radiación absorbida por los tejidos en áreas adyacentes no objetivo disminuye rápidamente al aumentar la distancia al objetivo (Cordeiro et al., 2019).

En algunos casos, la dosis de radiocirugía estereotáctica se divide en un número muy limitado de fracciones, hasta un máximo de cinco. Aunque esto se conoce como Radioterapia (RT) hipo-fraccionada a la vez, esta técnica se incluye generalmente en la definición de radiocirugía estereotáctica (Cordeiro et al., 2019).

Este término se reserva ahora para programas altamente fraccionados que dependen de las sensibilidades diferenciales del tumor y del tejido normal a la radiación (Brown et al., 2017). La dosis de radiación recibida por el tejido normal en cada trayectoria del haz es pequeña, excepto cuando los haces convergen. Los requisitos previos incluyen una delineación precisa del objetivo mediante neuroimágenes, una comprensión de la neuroanatomía del cerebro que rodea la lesión y la tecnología necesaria para administrar la radiación a la lesión de manera confiable y precisa (Alatriste-Martínez et al., 2019).

La planificación y administración de radiocirugía estereotáctica, por lo tanto, requiere una estrecha colaboración entre radio-oncólogos, neurocirujanos y físicos médicos. Los procesos celulares desencadenados por una o varias fracciones de radiación de alta dosis son poco conocidos, pero parecen diferir de los de dosis de radiación fraccionadas mucho más pequeñas. El deterioro de la reparación del ADN, la redistribución y la reincidencia de lesiones tumorales

son menos frecuentes con la radiocirugía estereotáctica que con la radioterapia fraccionada (Lawrie et al.,2018).

Los resultados clínicos del tratamiento de metástasis cerebrales usando cualquiera de los dos métodos son diferentes. Mientras que la radioterapia del cerebro completo es solo marginalmente efectiva para los tumores radio-resistentes como el melanoma y el carcinoma de células renales, la radiocirugía estereotáctica es tan efectiva para estos tumores como para los tumores radio sensibles de mama y pulmón (Kondziolka et al.,2015).

La efectividad de la radiocirugía estereotáctica no puede explicarse completamente por la gran dosis de radiación que simplemente mata todas las células tumorales (Patil et al., 2017). Varias observaciones apoyan un mecanismo de acción más complejo, que posiblemente involucre la respuesta inmunitaria del huésped (Cordeiro et al., 2019). La destrucción total del tejido in vivo requiere dosis de radiación significativamente más altas que las requeridas para el control local del tumor (Kondziolka et al., 2015).

En pacientes con metástasis cerebrales que se extirpan quirúrgicamente debido a un crecimiento progresivo durante más de cinco meses después del SRS, la patología muestra una respuesta inflamatoria de moderada a intensa (Franchino et al., 2018). Por el contrario, cuando la progresión ocurre en menos de cinco meses después de SRS, tal respuesta está ausente o es limitada.

Base fisiológica de la radiocirugía

La neurocirugía funcional ha estado "en desarrollo" durante décadas (Xu et al., 2017). Las cirugías funcionales fueron algunas de las más comúnmente realizadas en la década de 1940

(neurocirugía conductual) (Xu et al., 2016) y en la década de 1950 (enfermedad de Parkinson) (Raju et al., 2017) antes de su renacimiento en la era actual de las imágenes de alta resolución (Xu et al., 2017).

La historia de la radiocirugía estereotáctica se remonta hasta la historia de la neurocirugía funcional cuando se desarrollaron herramientas no solo para la localización estereotáctica sino también para la lesión localizada artificial (Raju et al., 2017).

Leksell (1951) concibió la idea de la irradiación en una sola sesión de cráneo cerrado de un objetivo intracraneal definido con precisión en 1951, solo dos años después del desarrollo de su primer marco estereotáctico (Niranjan et al., 2019).

Leksell aplicó este concepto de inmediato a la neurocirugía funcional en un momento en que la destrucción funcional del cerebro normal requería energía térmica o inyección química. Él, en cambio, propuso un cruce de fotones o rayos de radiación de protones para lograr su objetivo, aunque, en esos primeros años, las limitaciones de las técnicas de imagen eran obvias (Xu et al., 2014).

El procedimiento no era totalmente no invasivo ya que la encefalografía de contraste era necesaria para identificar el objetivo (Brown et al., 2017). Aunque, por ejemplo, la porción ganglionar del nervio trigémino podía localizarse indirectamente mediante cisternografía, los objetivos cerebrales profundos requieren aire o ventriculografía con contraste positivo (Alvarez-Pinzon et al., 2017).

La visualización directa del objetivo para la radiocirugía funcional requirió el posterior desarrollo de la tecnología de imagen computarizada, por lo que se usaron técnicas radioquirúrgicas para crear lesiones cerebrales sin guía neurofisiológica (Kondziolka et al., 2012).

El valor de la radiocirugía como un "generador de lesiones" se basó en estudios en animales pequeños y grandes que definieron la dosis crítica, el volumen y la evolución temporal de la lesión radio-quirúrgica. Posteriormente, se comparó la radiocirugía funcional con técnicas microquirúrgicas y químicas, basadas en electrodos térmicos para crear una lesión (Xu et al., 2017).

Los objetivos anatómicos actuales incluyen el nervio trigémino (para síndromes de dolor facial) (Alvarez-Pinzon et al., 2017), el tálamo (para temblor o dolor), el giro cingulado o la cápsula interna anterior (para dolor o algunas enfermedades psiquiátricas), el hipotálamo (para dolor por cáncer y tal vez para trastornos alimenticios), y el hipocampo u otros objetivos cerebrales (para la epilepsia) (Ramakrishna et al., 2019).

La aplicación de radiocirugía a la lesión cerebral intraparenquimatosa requería más sofisticación (Niranjan et al., 2019), por lo que Leksell comenzó a trabajar con el físico Borje Larsson para cruzar haces de protones y posteriormente probar un acelerador lineal modificado. Su decisión de construir y luego usar el primer Gamma Knife en 1967 reflejó su frustración con la tecnología de rayos de partículas que requería que el paciente se desplazara a un centro especial que dispusiera de un ciclotrón. Su objetivo era generar una herramienta de radiocirugía funcional que estuviera disponible en el hospital.

Los refinamientos del Gamma Knife proporcionan más flexibilidad en la creación de lesiones con colimadores circulares de diferentes tamaños (Xu et al., 2017), que fueran más

adecuados para patologías estructurales como tumores o malformaciones vasculares (Niranjan et al., 2019).

Radiocirugía en Tumores del Sistema Nervioso Central

Desde que Lars Leksell concibió el Gamma Knife a mediados del siglo XX, se ha convertido en una herramienta fundamental para tratar los tumores intracraneales. El Gamma Knife utiliza alrededor de 200 haces concentrados de radiación ionizante que se dirigen estereotácticamente sobre un objetivo intracraneal, destruyendo o inactivando esa región, todo ello sin dañar significativamente los tejidos circundantes (Ramakrishna et al., 2019).

Hoy en día, un paciente puede tener numerosos tumores intracraneales tratados mediante radiocirugía de forma mínimamente invasiva, durante un único encuentro ambulatorio, y regresar a las actividades habituales al día siguiente. La radiocirugía con Gamma Knife ha encontrado aplicaciones para casi todos los tumores intracraneales, ya sea como estrategia primaria o como terapia adjunta (Kondziolka, 2019).

Aunque la limitación del tamaño de lesión tratable es crucial para seleccionar SRS, se pueden obtener tasas de control tumoral del 90% o incluso un poco mejor si se trata de una a cuatro lesiones pequeñas que fueron diagnosticadas inicialmente y se irradian con una dosis periférica de al menos 20 Gy (Alvarez-Pinzon et al., 2016).

En tales casos, la verdadera recurrencia es extremadamente rara. La incidencia cruda de complicación relacionada con SRS, es decir, la de la radionecrosis sintomática del cerebro normal, generalmente es inferior al 3% en las cohortes (Ramakrishna et al., 2019), incluidos los pacientes con supervivencia relativamente corta. Sin embargo, no inesperadamente, la

incidencia bruta de complicaciones excede el 5%, o incluso el 10%, en un grupo bastante especial de pacientes que sobreviven durante 3-5 años, o incluso más, después del SRS (Mitrasinovic et al., 2019).

En algunos casos, no se puede esperar una mayor supervivencia, porque la calidad de vida y supervivencia a largo plazo depende principalmente del estado de lesiones o patologías sistémicas, algunas veces, no cerebrales. La mayoría de los pacientes paliativos y/o con enfermedad de tipo sistémico, 80% a 90% de las veces, muere por causas distintas a la progresión del tumor cerebral. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes puede mantener una buena función cerebral hasta la muerte. Los factores que predicen una supervivencia más prolongada son una edad más joven, el sexo femenino, el mejor estado funcional, la ausencia de síntomas sistémicos, el tumor solitario, el tumor primario controlado y la ausencia de lesiones tumorales secundarias activas (Appelboom et al., 2016).

La controversia persiste en cuanto a si la radiocirugía se debe combinar con radioterapia total de cerebro. Un estudio aleatorizado (Lawrie et al., 2018) encontró que el único beneficio de combinar la radiocirugía con la radioterapia total de cerebro es que, si es necesario un tratamiento seguido a la radioterapia como complemento requerido por la presencia de nuevas lesiones, el tejido tumoral se reduce significativamente por medio de radiocirugía. Ni la tasa de supervivencia ni la tasa de recidiva tumoral local difirieron significativamente con radioterapia total de cerebro. Sin embargo, la disminución de la función neurocognitiva después de la aplicación de esta técnica se describió como clínicamente significativa (Lunsford., 2016).

Radiocirugía vs Radioterapia Cerebral Completa en PCNSL

Aunque el metotrexato de alta dosis (HD-MTX) en conjunto con radioterapia cerebral completa se ha aceptado convencionalmente como el tratamiento más eficaz para el linfoma primario del SNC (PCNSL), la tasa de respuesta del linfoma no siempre es satisfactoria y la tasa de efectividad y remisión es menor al 40% (Ostrom et al., 2013).

Por medio de esta tesis doctoral se trata de establecer una estrategia de tratamiento óptima para esta condición en función del estado del arte de este tema (Weller et al., 2012). De acuerdo con los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 (Liu et al., 2015) tras el tratamiento con metotrexato de alta dosis con o sin radioterapia cerebral completa, no se observó una diferencia significativa en la supervivencia general entre un grupo de pacientes tratados con el metotrexato de alta dosis solo y el grupo tratado con metotrexato de alta dosis seguido de radioterapia cerebral completa, lo cual muestra que el efecto de esta última técnica es transitorio (Wang et al., 2014). Además, especialmente para los supervivientes a largo plazo, varios estudios clínicos concluyeron que la presencia de neurotoxicidad clínica es más común en pacientes tratados con radioterapia cerebral completa que sin ella (Niranjan et al., 2019).

Aunque la radiocirugía estereotáctica se ha utilizado ampliamente como una opción de tratamiento eficaz para varios tumores cerebrales malignos con una neurotoxicidad mínima (Stone et al., 2016), no se ha aplicado a pacientes con PCNSL de diagnóstico reciente ya que es una terapia altamente localizada (Makale et al., 2017).

Dada la mínima mejoría de los pacientes con PCNSL con las terapias actuales y su alta neurotoxicidad (Lawrie et al., 2019) asociada a graves efectos secundarios, es imprescindible

investigar nuevas opciones de tratamiento mínimamente invasivo. Al igual, es imperativo disminuir los efectos secundarios, mejorar la calidad de vida e incrementar la efectividad del tratamiento del linfoma primario de sistema nervioso central a largo plazo (Makale et al., 2017).

El presente trabajo de tesis doctoral es el resultado de la urgente necesidad de mejorar nuestro conocimiento del linfoma de sistema nervioso central en un enfoque combinado en neurociencias y medicina traslacional. Este paradigma permitirá la evaluación del uso de la Radiocirugía Gamma Knife como tratamiento de primera línea del linfoma primario de sistema nervioso central y la posibilidad de minimizar los efectos secundarios neurocognitivos a corto y largo plazo.

El propósito de esta tesis doctoral es evaluar la experiencia en el quirófano en los últimos años y analizar en un estudio de medicina traslacional de tipo retrospectivo y prospectivo los resultados en radiocirugía utilizando la técnica estándar para pacientes con lesiones tumorales, utilizando el Plan Gamma descrito por Leksell (1951). Se estudiará el efecto de Radiocirugía Gamma Knife (GKRS) para el tratamiento de pacientes con linfoma primario de sistema nervioso central VIH positivos tratados tempranamente con terapia tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) o HAART por sus siglas en ingles.

Justificación y objetivos

“Primero, ten un ideal definido, claro y práctico; una meta, un objetivo. En segundo lugar, dispón de los medios necesarios para alcanzar tus fines; sabiduría, dinero, materiales y métodos. Y, en tercer lugar, emplea todos tus medios para ese fin.”

– Aristóteles

La patogénesis del linfoma del sistema nervioso central primario plantea un conjunto de desafíos en el diagnóstico, pronósticos terapéuticos y fisiopatología en especial en el PCNSL asociado al virus de inmunodeficiencia humana adquirida. Durante los últimos 15 años, la comprensión de las propiedades moleculares de los linfomas del sistema nervioso y su microambiente ha progresado significativamente (Liu et al., 2015).

La patogenia de los linfomas del sistema nervioso central afecta a múltiples compartimentos dentro del neuroaxis y el tratamiento adecuado del paciente requiere de un equipo multidisciplinar. Teniendo en cuenta los principios evolutivos del tratamiento de tumores cerebrales con radiocirugía y la evidencia de mejoras en la supervivencia de pacientes con VIH, el objetivo principal de esta tesis doctoral es proporcionar una visión general de la patogénesis del linfoma de sistema nervioso central y evaluar su posible tratamiento con radiocirugía gamma knife. En especial, se estudian y analizan los factores pronósticos de mejoría y mortalidad en pacientes inmunocompetentes y con SIDA tratados con radiocirugía.

Entre los factores que se analizarán están el número de lesiones tumorales tratadas en una sola dosis de radiocirugía y los efectos secundarios. En un subgrupo se realizará un análisis de la presencia de virus de inmunodeficiencia humana, morbimortalidad asociada y estudiaremos la hipótesis de tratamiento del linfoma primario de sistema nervioso central en pacientes con SIDA a través de la inducción de apoptosis tumoral celular mediante la terapia conjunta con radiocirugía y tratamiento antirretroviral de gran actividad HAART.

El resultado de esta tesis doctoral podrá plantear nuevas guías para el tratamiento del linfoma primario de sistema nervioso central en inmunocompetentes y en pacientes con linfoma primario de sistema nervioso central secundario al síndrome de inmunodeficiencia adquirida

(SIDA). Si la efectividad de radiocirugía en linfoma primario de sistema nervioso central es demostrada, los hallazgos permitirán plantear una nueva estrategia de tratamiento mínimamente invasivo con mejores resultados que las aproximaciones actualmente vigentes y generar mejores expectativas para un número significativo de personas. Además, en pacientes con SIDA analizaremos e investigaremos la replicación tumoral y su posible correlación con los niveles de CD4, carga viral y control clínico del SIDA.

En especial, estudiaremos si el tratamiento a largo plazo del linfoma primario de sistema nervioso central y su posible cura dependen del tipo de terapia, tratamiento multidisciplinario y enfoque en medicina traslacional en un modelo biopsicosocial. Siguiendo nuestro planteamiento, la calidad de vida del paciente en radiocirugía pudiera verse incrementada al sustituir la radioterapia completa de cerebro, la cual a largo plazo produce efectos devastadores de pérdida de memoria y atrofia neuronal disminuyendo notablemente la capacidad del paciente y su calidad de vida.

Objetivo Primario

El tratamiento óptimo para los pacientes con Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central sigue siendo un desafío y en la actualidad no existe un enfoque terapéutico efectivo universalmente aceptado para los pacientes con enfermedad recién diagnosticada.

El objetivo de este estudio de tesis doctoral es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con Radiocirugía Gamma Knife frente a metotrexato el cual es el tratamiento estándar de primera línea en pacientes inmunocompetentes.

Objetivo Secundario

Analizar e investigar el efecto de terapia HAART asociado a radiocirugía en el tratamiento del linfoma primario de sistema nervioso central en pacientes con SIDA.

Medidas de Análisis en Neurociencias y Medicina Traslacional

Medida de Análisis Primario

1. Tasa de Mortalidad (Período de tiempo mínimo de evaluación de 12 a 36 meses)

Medidas de Análisis secundario

1. Tasa de respuesta tumoral en PCNSL a Radiocirugía
2. Tasa de reincidencia de lesión tumoral
3. Respuesta Clínica
4. Relación de Niveles de CD4 y Tasa de Respuesta tumoral
5. Relación de Niveles de CD4 y Nuevas lesiones tumorales
6. Neurotoxicidad

Objetivos Exploratorios

1. Evaluar niveles de CD4 y la carga viral como un marcador predictivo de la respuesta a tumor en población con VIH
2. Evaluación de calidad de vida

Criterios de Inclusión

1. Resultado positivo de Resonancia magnetica o tomografia cerebral sugestivo de linfoma de sistema nervioso central.
2. Biopsia de lesión tumoral cerebral con evaluación de tejido histológico con resultado de patología positivo de linfoma de sistema nervioso central.
3. Edad 18 años o mayor.

Criterios de Exclusión

1. Antecedente de cualquier tipo de cáncer y/o lesión tumoral.
2. Negativa para realizar estudios de resonancia Magnética Cerebral
3. Antecedente de resección tumoral cerebral
4. Evidencia de linfoma fuera del sistema nervioso central.
5. Diagnóstico clínico de adherencia deficiente a múltiples medicamentos antirretrovirales.
6. Análisis de mutaciones del VIH (genotipado y / o fenotipado) que revela resistencia de alto nivel a más de una clase de fármacos anti-VIH de forma tal que no se puede idear un régimen de combinación compuesto por agentes de al menos dos clases de fármacos para suprimir el VIH a largo plazo.
7. Negativa por parte de paciente a adherirse a terapia HAART.
8. Negativa por parte de paciente a recibir tratamiento farmacológico
9. Negativa por parte de paciente a recibir tratamiento con Radiocirugía

Material y métodos

“Si tu intención es describir la verdad, hazlo con sencillez y la elegancia déjasela al sastre.”

-Albert Einstein

Primeramente, se obtuvo permiso del comité de ética IRB del Larkin Community Hospital en South Miami, Florida, Estados Unidos de America, para un estudio de medicina traslacional de tipo retrospectivo y prospectivo.

El estudio retrospectivo se solicitó para evaluar historias clínicas antiguas y resultados de pacientes con diagnóstico confirmado por biopsia de Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central.

El estudio prospectivo se inició a partir de enero de 2016 para la recolección continua de datos clínicos, quirúrgicos y resultados de biopsias de pacientes diagnósticos con linfoma primario de sistema nervioso central.

El estudio recibió la aprobación de la Junta de Revisión Institucional del Hospital Comunitario de Larkin (aprobación #LCH - 022015). Esta junta aprobó la investigación como un estudio prospectivo observacional y aprobó evaluar retrospectivamente los datos clínicos de pacientes diagnosticados con linfoma primario de sistema nervioso desde el año 2007.

Se realizó un protocolo de estudio con diseño prospectivo clínico traslacional, comparativo, observacional, de cohorte en pacientes inmunocompetentes e inmunodeficientes por SIDA, diagnosticados en pato-histología como linfoma primario de sistema nervioso central.

El estudio evaluó el efecto de radiocirugía en todos los pacientes y el efecto asociado de radiocirugía asociada con terapia HAART en pacientes con VIH-SIDA. En ambos grupos se evaluó la tasa de supervivencia y re-incidencia tumoral como mínimo en un intervalo de 36 meses de evolución.

Radiocirugía Estereotáctica

El plan quirúrgico de radiocirugía se realizó con el Leksell Gamma Knife® (Elekta Instruments, Norcross, GA). En todos los pacientes se planteó el estudio de imágenes de resonancia magnética estereotácticas preoperatorias para la planificación de la intervención. La dosis marginal se seleccionó según la ubicación y el tamaño de la lesión.

La fecha de diagnóstico de linfoma primario de sistema nervioso central se estableció como el momento en que se obtuvo el tejido de diagnóstico; la fecha de recurrencia de la lesión tumoral se definió por evidencia radiográfica evaluada por neuroradiología y neurocirugía.

La recurrencia se definió como una enfermedad que inicialmente se controló con medicamentos y / o radioterapia, y tuvo progresión a pesar de tratamiento, dio lugar a la aparición de nuevas lesiones tumorales, o ambos.

Se emplearon criterios estrictos de inclusión y exclusión para el estudio. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados con PCNSL por biopsia y reporte de patología histológica de la lesión cerebral observada en la Resonancia Magnética.

El seguimiento clínico de pacientes fue por medio de un estudio de cohorte de 36 meses, en algunos casos se tuvo la oportunidad clínica de completar el seguimiento prospectivo hasta 48 meses dependiendo de los resultados y la disponibilidad de los pacientes.

Se realizaron seguimientos prospectivos clínicos y de imágenes cerebrales por RM en intervalos de treinta días, noventa días, 6 meses, 12 meses, 24 meses, 36 y 48 meses en algunos casos. El tiempo hasta la progresión se midió mediante la evidencia en la resonancia magnética

de un aumento en el contraste de la lesión tratada o recurrencia de las lesiones mediante imágenes del cerebro.

Posteriormente a la radiocirugía se registraron las complicaciones neurológicas temporales que mejoraron con el tratamiento médico o complicaciones permanentes que no mejoraron a pesar del tratamiento médico.

Los estudios de resonancia magnética cerebral se evaluaron en registros de pacientes tratados desde el periodo de enero de 2007 según lo aprobado por el comité de ética en investigación clínica.

Un único posdoctorado en Neurocirugía Oncológica ciego y con experiencia usó Research Electronic Data Capture (REDCap) para recopilar datos de pacientes elegibles, bajo la supervisión de un neurocirujano especialista en Neurocirugía oncológica y un profesor experto en Neurociencias. Los pacientes elegibles se sometieron a radiocirugía con gamma knife y protocolo de quimioterapia en la misma institución según criterios clínicos.

La presencia de lesión tumoral en la resonancia magnética de cerebro con contraste, el tamaño del tumor, así como su localización, se confirmaron mediante Resonancia cerebral con un Resonador de 3 teslas.

Los resultados primarios se evaluaron por la tasa de supervivencia. Los resultados secundarios se evaluaron por la capacidad de respuesta del tumor al tratamiento y la reducción en el tamaño según los resultados radiológicos.

Evaluación de efectos adversos y criterios de respuesta

Las reacciones adversas se monitorizaron mediante bioquímica, pruebas hematológicas, electrocardiogramas y exámenes físicos de rutina. Las reacciones se clasificaron de acuerdo con los Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos del National Cancer Institute, versión 3.0. Se evaluaron desde el primer tratamiento con radiocirugía hasta 24 a 48 meses después del último tratamiento de SRS.

La neurotoxicidad se evaluó mediante examen clínico y su confirmación mediante Resonancia Magnética Cerebral.

La definición de la respuesta al tratamiento se basó en los cambios en el tamaño del tumor de las lesiones en la RM. Se realizó una resonancia magnética al mes siguiente al procedimiento de radiocirugía y luego cada tres meses.

Evaluación Clínica

La evaluación clínica se fundamentó en el protocolo RECIST, el cual es una forma estándar de medir la respuesta al tratamiento de un paciente con cáncer. Se basa en si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Para usar RECIST debe haber al menos un tumor que se pueda medir en rayos X, tomografías computarizadas o resonancias magnéticas.

Los tipos de respuesta que puede tener un paciente son una respuesta completa (CR), una respuesta parcial (PR), enfermedad progresiva (PD) y enfermedad estable (SD). También se conocen como Criterios de evaluación de respuesta en tumores (Schwartz et al., 2016).

En el estudio de medicina traslacional de la tesis doctoral, la respuesta completa a tratamiento (CR) se definió como la desaparición completa de toda evidencia de linfoma en el sistema nervioso central evaluado en resonancia magnética cerebral; Respuesta parcial (PR) como una reducción del 50% o más en el tamaño del tumor; Progreso de la enfermedad (PD) como un crecimiento inequívoco o un 25% más en el tamaño del tumor o el desarrollo de una nueva lesión; y enfermedad estable (SD) como situaciones que no cumplieron con ninguno de los criterios anteriores.

En los casos con líquido cefalorraquídeo positivo concomitante y VIH positivo, las visitas de seguimiento se planificaron cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante los siguientes 3 años, y luego anualmente hasta la recaída o el último seguimiento.

Análisis estadístico

Los objetivos del análisis estadístico evalúan la aparición de nuevas lesiones tumorales y el índice de supervivencia libre de progresión.

La evaluación de variables secundarias incluyó tasa de toxicidad recogida en el examen clínico, análisis de niveles sanguíneos de CD4 previos a diagnóstico y tasa de recurrencia tumoral. Así mismo se realizó la evaluación de marcadores inmuno-fenotípicos que pudiesen influir en los resultados en pacientes con VIH.

La supervivencia libre de progresión (SLP) se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta la recurrencia de la enfermedad, la progresión de la enfermedad o la muerte.

La supervivencia global (OS) se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte o hasta el último seguimiento. Se analizaron las diferencias entre los grupos terapéuticos

en las tasas de respuesta con la prueba de χ^2 . Las pruebas de Mann-Whitney se utilizaron para comparar variables cuantitativas y ordinales.

El método de Kaplan-Meier se utilizó para el análisis univariado de la tasa de supervivencia, con la evaluación de las diferencias mediante la prueba de log-rank. Los intervalos de confianza (IC) para los tiempos de supervivencia se formaron, como es habitual en estudios de neuro-oncología, a partir de la transformada logarítmica del estimador de supervivencia de Kaplan-Meier (límite de producto).

Se ejecutó un análisis multivariante utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox. Todos los valores de p informados fueron bilaterales, y $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El seguimiento se cerró para su análisis el 1 de diciembre de 2018. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 22 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

“Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica: la voluntad”.

-Albert Einstein

Estudio observacional en pacientes inmunocompetentes

Se evaluaron ciento veintiocho (128) casos de pacientes inmunocompetentes, en los que se valoraron historias clínicas, resonancias magnéticas y reportes histopatológicos positivos para linfoma primario de sistema nervioso central.

Los pacientes se valoraron en la institución por medio del protocolo aprobado por el IRB de manera retrospectiva desde enero de 2007 a junio de 2016 y prospectiva de junio de 2016 a junio de 2019; en los que se incluyeron 73 pacientes tratados con quimioterapia (metotrexato) y 55 tratados con Radiocirugía Gamma Knife y metotrexato.

En los 128 casos confirmados de PCNSL en pacientes inmunocompetentes, se confirmó que todos los reportes de laboratorios para HIV fueran negativos.

Características de los pacientes

Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. El período de evaluación clínica, evaluación neurológica, imagenológica y seguimiento de tratamiento fue de 24 a 49 meses posteriores a diagnóstico confirmatorio por histopatología (media de 36,9 meses).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la demografía de los pacientes ni en el diagnóstico histológico. La media de edad de los pacientes inmunocompetentes evaluados fue de 56.9 años (rango: 43 - 69 años). No hubo diferencias significativas en las características de los pacientes entre el grupo de metotrexato y el grupo de radiocirugía gamma knife y metotrexato. La mediana global de seguimiento fue de 3.4 años (1.1 – 12.1 años). Todos los tumores fueron tratados en una sola institución.

Tabla 1. Datos demográficos y perioperatorios de pacientes inmunocompetentes

Parámetros de paciente	Grupo Metotrexato	Grupo Radiocirugía + Metotrexato	Valor P
Número de pacientes	73	55	NA
Edad (años)	[58,1 ± 15,3]	[56,9 ± 13,3]	0.685
Masculino	33 (47%)	26 (47%)	0.51
Femenino	40 (53%)	29 (53%)	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	[24,1 ± 2,6]	[25,2 ± 3,1]	0.39
Pre albúmina (mg/dL)	[18,1 ± 1,3]	[19,1 ± 0,9]	0.347
Albúmina (g/dL)	[3,4 ± 0,4]	[3,2 ± 0,4]	0.89†
Recuento absoluto de linfocitos (células/L)	[1745 ± 468]	[1798 ± 401]	0.0029
Mediana de supervivencia	19,8 meses (11,3 – 29,1)	52,6 meses (28,3 – 59,3)	0.0029

† Rango normal estimado de 3.4 a 5.4 g/dL (de 34 a 54 g/L)

En el grupo de radiocirugía gamma knife y metotrexato, se realizó una dosis media de radiocirugía de prescripción de 13 Gy (11.5 - 16 Gy). La mediana de la prescripción de la línea de isodosis fue del 65% (55% - 80%). El total de lesiones tumorales identificadas en el momento de diagnóstico fue de 492 lesiones tumorales en el grupo de metotrexato, en un total de 73 pacientes.

Trece (13) pacientes con lesiones tumorales cerebrales que se habían sometido a tratamiento único con metotrexato al inicio de el estudio y presentaron recaída en los primeros 24 meses de tratamiento (definida como crecimiento tumoral y/o nuevas lesiones tumorales), recibieron tratamiento con radiocirugía como rescate. Se utilizó una dosis media de radiocirugía de 13, 5 Gy.

Sesenta (60) pacientes del grupo de metotrexato equivalente a (82.1%) no fueron tratados con radiocirugía en el transcurso del estudio, por decisión propia, pérdida de seguimiento o deceso.

Del grupo de metotrexato, 13 pacientes con un total de 97 lesiones tumorales fueron sometidos a terapia con metotrexato y posteriormente (rango de 7-16 meses) fueron sometidos a dosis de rescate de radiocirugía (media de 9.6 meses).

De los 13 pacientes sometidos a radiocirugía de rescate, con un total de 97 lesiones tumorales, diez pacientes recibieron 2 o más dosis de radiocirugía en diferentes tiempos debido a la reaparición de las lesiones. La media de volumen del tumor fue de 0,84 cm³ (0,3 – 14.1 cm³).

Técnicas de diagnóstico

En los 128 casos se realizó tomografía y resonancia magnética cerebral con contraste como técnica de diagnóstico inicial. En 98 casos la captación de contraste era intensa, de ellos 71 de modo periférico (captación en anillo), y en 27 casos la captación era moderada.

En la Resonancia Magnética Cerebral, en secuencias T1, 81 casos mostraban hipointensidad, 32 isointensidad y 15 hiperintensidad moderada en relación con la sustancia gris; en secuencias T2, 121 casos se presentaban como hiperintensidad y en los 17 restantes la señal era heterogénea. En todos los casos la captación de gadolinio era entre moderada e intensa.

Biopsia Estereotáctica

La planificación visual para la cirugía de cerebro es esencial en la radiocirugía estereotáctica. Todos los diagnósticos fueron confirmados por medio de biopsia estereotáctica e histopatología. (Figura 1)

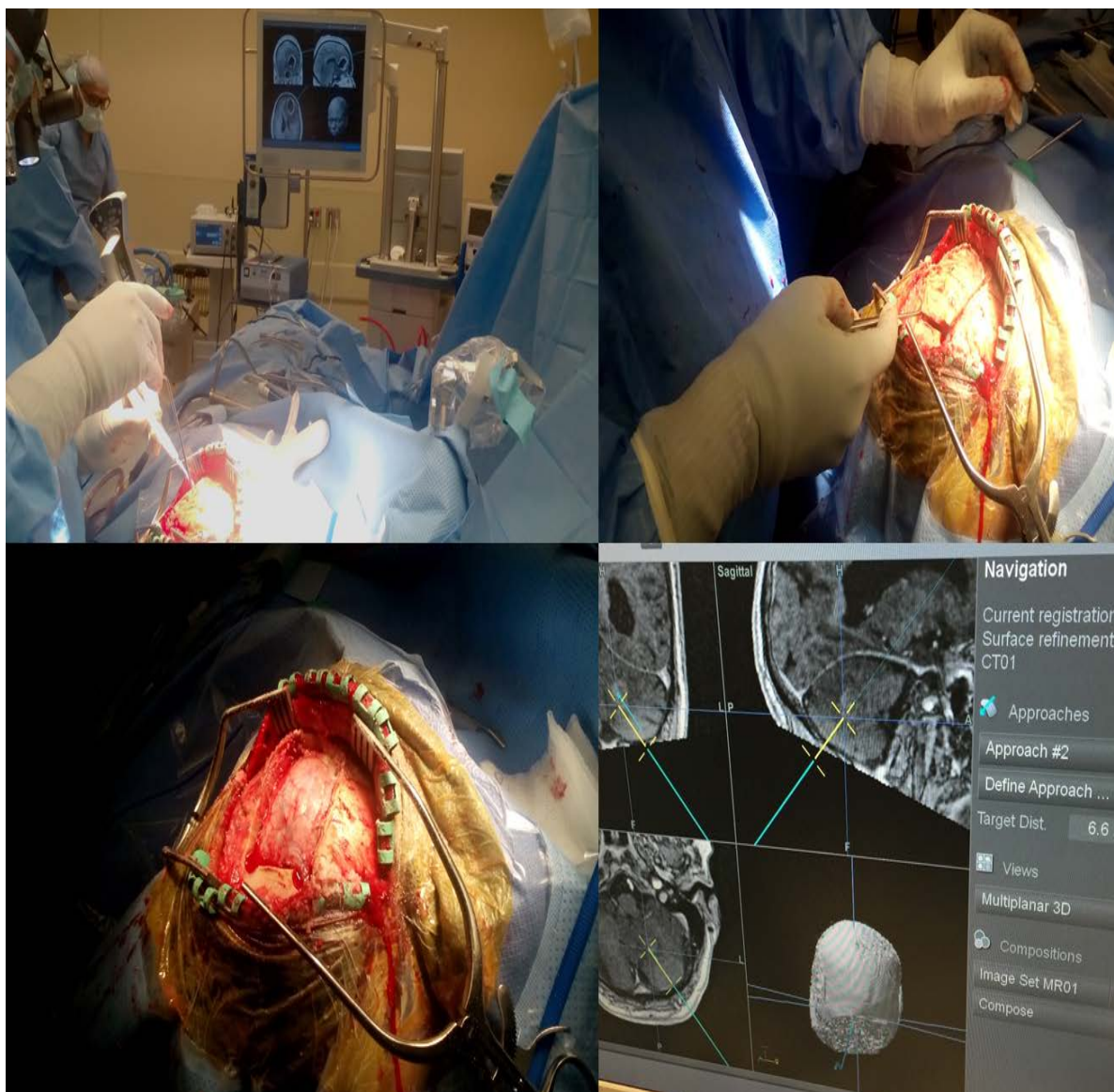


Figura 1. Realización de biopsia estereotáctica. Este tipo de biopsia es también conocido como biopsia estereotáctica central. Es un procedimiento de biopsia que utiliza una computadora y una imagen realizada en al menos dos planos para localizar una lesión objetivo (como un tumor cerebral) en un espacio tridimensional y guiar la extracción de tejido para que un patólogo lo examine con un microscopio. La biopsia estereotáctica central utiliza el principio subyacente de paralaje para determinar la profundidad o "dimensión Z" de la lesión objetivo. En las imágenes se extrajo una biopsia de paciente de 53 años con diagnóstico diferencial de PCNSL.

Procedimiento Clínico

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron al menos seis ciclos de dosis altas de metotrexato ($4 \text{ g} / \text{m}^2$ como infusión intravenosa durante 4 h) el día 1 de un ciclo de 14 días. Tras la estabilización clínica, los pacientes recibieron seis ciclos de dosis altas de metotrexato.

La dosis de metotrexato se ajustó al aclaramiento de creatinina mediante la reducción de la dosis de acuerdo con la disminución en la tasa de filtración glomerular.

Todos los pacientes recibieron tres dosis de 8 mg de dexametasona diariamente durante 5 días antes y hasta el día 10 del primer ciclo de metotrexato de primera línea.

La terapia de apoyo incluyó hidratación intravenosa y ácido folínico 10 mg para administrar 12-24 horas después de iniciar el tratamiento con metotrexato. Este tratamiento está indicado para la minimización de la toxicidad del metotrexato.

La respuesta se evaluó mediante resonancia magnética o tomografía computarizada, y mediante evaluación de líquido cefalorraquídeo y examen con lámpara de hendidura en pacientes con compromiso ocular.

La respuesta completa se definió como una resolución completa de las lesiones que realzan el contraste en la resonancia magnética y, en pacientes con LCR o compromiso ocular al inicio del estudio, una desaparición de células de linfoma de estos sitios. Se realizó la revisión de la neurorradiología central cada 3 meses hasta un máximo de 48 meses.

La quimioterapia con metotrexato como primera línea se administró durante seis ciclos, incluso si los pacientes lograron una respuesta a tratamiento antes.

En el grupo asignado para recibir quimioterapia de primera línea seguida de radiocirugía de las lesiones tumorales, todos los pacientes recibieron tratamiento con radiocirugía en las primeras 4 semanas de iniciado el tratamiento con metotrexato, y aquellos del grupo de metotrexato sin respuesta completa recibieron soporte multifactorial y se ofreció la terapia con radiocirugía tan pronto como se encontró reincidencia o nuevas lesiones tumorales.

En el grupo asignado para recibir quimioterapia de primera línea sin radiocirugía de lesiones cerebrales, los pacientes que lograron una respuesta inferior a 60%, fueron evaluados para recibir quimioterapia con otro tipo de agentes y/o radiocirugía; en el momento del estudio observacional, se plantearon nuevas posibilidades con tratamientos con células madre, entre otros tipos de tratamiento.

Desafortunadamente, el pronóstico de los pacientes con recidiva de lesión tumoral o recurrencia en el grupo de metotrexato fue bajo y diagnosticado clínicamente como pronóstico reservado, al remitirse los pacientes a cuidados paliativos.

Después de completar el tratamiento de primera línea, los pacientes fueron evaluados longitudinalmente con resonancia magnética, examen neurológico y exámenes adicionales con sospecha clínica cada 3 meses durante el primer año, cada 3 a 6 meses en el segundo año, cada 6 meses en el tercer y cuarto año y anualmente después de eso. La neurotoxicidad relacionada con el tratamiento se definió como un deterioro neurológico o cognitivo progresivo, como se documenta en el reporte de neurotoxicidad y efectos secundarios.

Plan de Radiocirugía y planeación estereotáctica

Posterior a la biopsia de lesión tumoral, el hallazgo histológico fue informado y confirmado positivo en la histopatología de la biopsia de tejido cerebral en todos los pacientes.

Para la realización del procedimiento de Radiocirugía Gamma knife primero se obtuvo una imagen de resonancia magnética nuclear, la cual sirve para obtener la volumetría, además de la planificación estereotáctica. Para ello, se colocó un marco de estereotaxia y posteriormente se realizó la tomografía computada con contraste endovenoso con cortes finos de 1 mm utilizando el software de radiocirugía de la máquina de radiocirugía Gamma Knife Leksell (Figura 2).

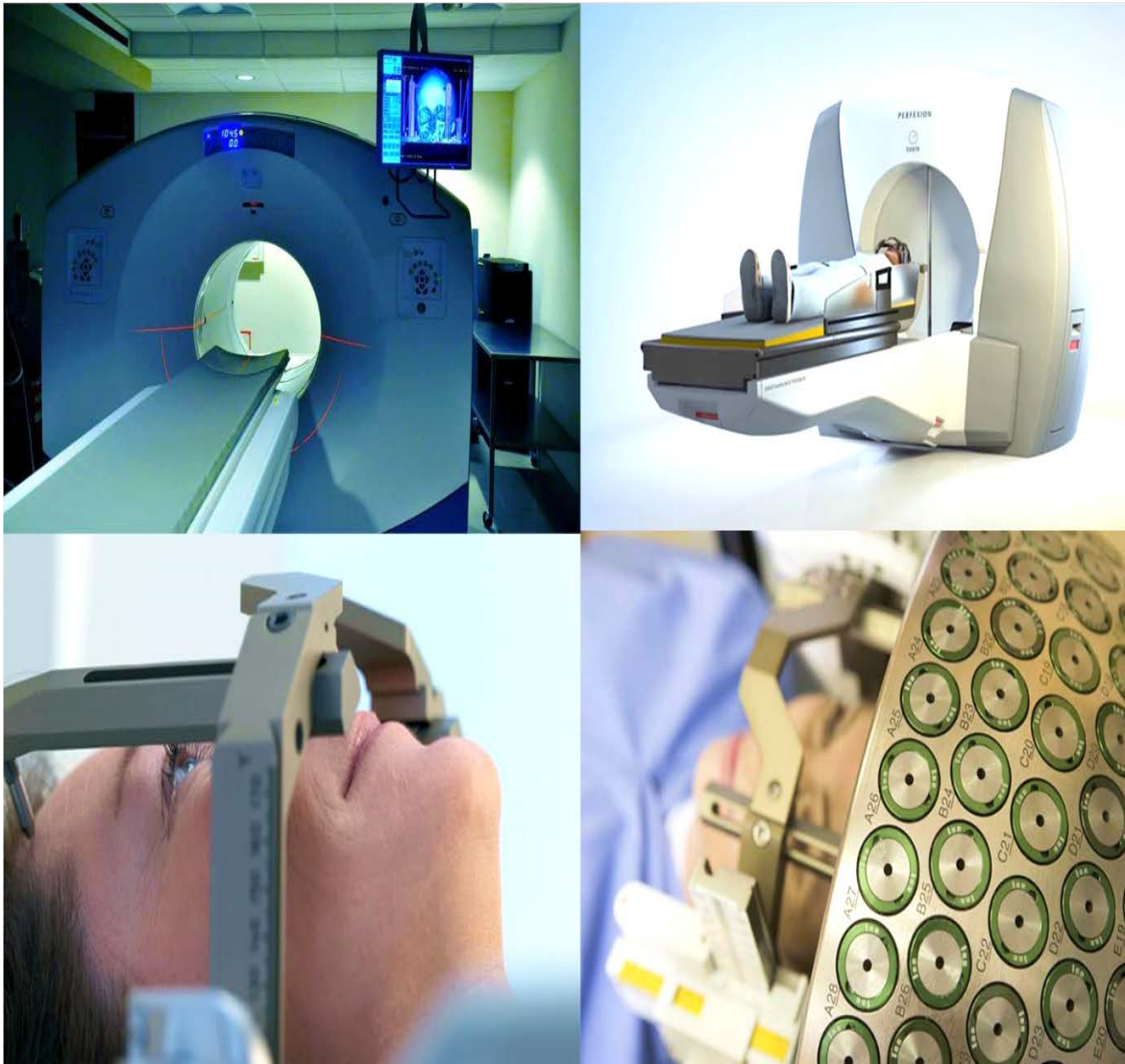


Figura 2. Centro de Radiocirugía Leksell Gamma Knife Perfexion. Sistema estereotático real que utiliza el marco de coordenadas Leksell® para la inmovilización del paciente. Un solo sistema robótico con tres colimadores permite que el tamaño del colimador cambie automáticamente, de acuerdo con el plan de tratamiento.

El sistema de radiocirugía con bisturí de rayos gamma Gamma Knife se utilizó para tratar todas las lesiones tumorales cerebrales en una única sesión de radiocirugía. El software del Plan Gamma calcula una nueva distribución de dosis antes de cada fracción en función de la nueva geometría, que se revisa y ajusta los disparos según sea necesario.

La mayoría de las veces, las diferencias son pequeñas ya que los haces se enfocan en el isocentro alrededor de un objetivo esférico y los tratamientos de fracción única se pueden convertir fácilmente en cursos de multifracción en el momento de la planificación si no se pueden cumplir las restricciones de dosis para los órganos en riesgo.

Se realizó un programa para fusionar todas las imágenes de la resonancia magnética y de la tomografía computarizada para definir el plan de tratamiento. Las imágenes tridimensionales y técnicas de localización determinan las coordenadas exactas del objetivo dentro del cerebro para el tratamiento de las lesiones tumorales por PCNSL (Ver Figura 3).

Antes del tratamiento con radiocirugía Gamma knife, se ajustó un "marco para la cabeza". Es un círculo metálico utilizado para colocar el paciente con precisión dentro de la máquina para optimizar la exactitud y punto de enfoque.

Mets / lymphoma

5.5 Gy
11Gy



1st Row

2nd Row

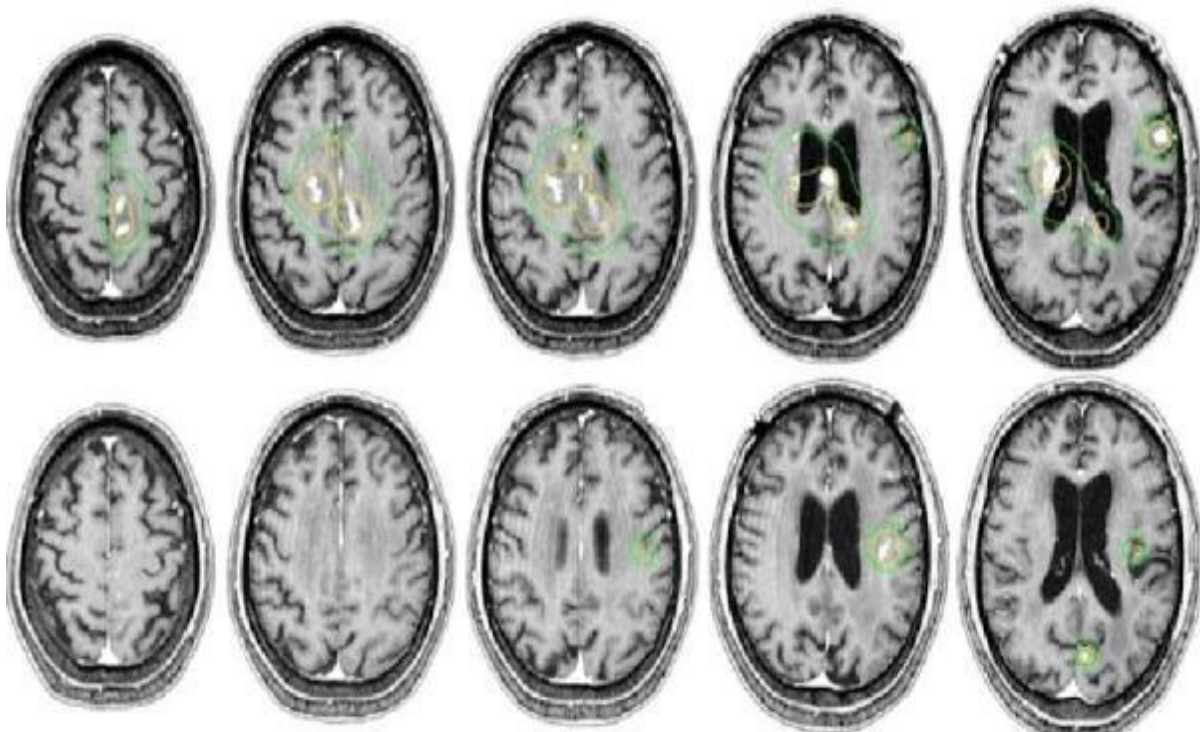


Figura 3. Resonancia Magnética Cerebral con plan de radiocirugía. La toma de imágenes de Resonancia Magnética Cerebral se usa para localizar el tumor, y para definir su tamaño y forma exactos. Estas imágenes de plan de radiocirugía guían el planeamiento del tratamiento en una sola sesión, en el cual los haces de radiación se diseñan para convergir (apuntar) en el área objetiva desde diferentes ángulos y planos.

En este plan de Gamma Knife se pueden observar múltiples lesiones periventriculares de uno de los pacientes en la primera línea del plan quirúrgico. En la segunda fila, se observa el resultado del tratamiento con Radiocirugía a los 3 meses de control. Se observa la desaparición completa de las lesiones tumorales abordadas con radiocirugía.

Control de tumores

Se realizó una evaluación de datos histopatológicos, radiológicos y clínicos de forma retrospectiva y prospectiva en todos los pacientes. El seguimiento clínico se llevó a cabo a uno, dos, tres y cuatro años, los estudios de resonancia magnética estuvieron disponibles para 73 pacientes de grupo metotrexato y 55 pacientes de grupo de radiocirugía.

En los primeros doce meses, 45 pacientes de grupo de metotrexato y 52 pacientes de grupo de radiocirugía presentaron una disminución del volumen tumoral mayor al 75% (p 0.042). En los 18 meses posteriores al inicio de tratamiento (Rango 17-21 meses), 25 pacientes del grupo de metotrexato no presentaron nuevas lesiones/o aumento de lesiones tumorales antiguas a diferencia de 40 pacientes de grupo de radiocirugía (p 0.0023).

En 36 meses de seguimiento (Rango 27 – 39 meses), tres (3) pacientes del grupo de metotrexato no presentaron nuevas lesiones tumorales, pero sí crecimiento de lesiones de base (lesiones de inicio). En el grupo de radiocirugía 37 pacientes no presentaron nuevas lesiones tumorales (p = 0.00192).

Evaluación neuropatológica

En la valoración de los datos clínicos y decesos de pacientes, las estimaciones de Kaplan-Meier para el control local del tumor a 18 meses fueron de 46.6% en el grupo de metotrexato y 86.6% en el grupo de radiocirugía. La mediana de supervivencia fue de 19,8 meses para el grupo de metotrexato y 52,6 meses para el grupo de radiocirugía Gamma Knife (p = 0.0029).

El volumen tumoral inicial fue un predictor significativo del control local de las lesiones en el grupo de metotrexato, ya que los volúmenes más grandes se asociaron con un peor control tanto en el modelo de riesgos proporcionales de Cox como en la prueba de log-rank (Tabla 2).

Tabla 2 – Evaluación neuropatológica

<u>Metotrexato</u>	<u>Hazard Ratio</u>	<u>95% CL</u>	<u>P</u>	<u>Log-Rank</u>
Edad (Años)	0.94	0.99 - 1.01	0.166	0.431
Sexo (f/m)	1.29	0.66 - 1.89	0.189	0.211
Epstein Barr	0.25	0.41 - 1.72	0.29	0.386
Tumor vol (cm³)	1.22	0.99 - 2.71	0.023	0.021
Dmin (Gy)	0.64	0.51 - 2.05	0.084	0.097 (Pacientes que fueron tratados con radiocirugía de rescate)
Metotrexato + Radiocirugía	Hazard Ratio	95% CL	P	Long-Rank
Edad (Años)	0.89	0.99 - 1.04	0.197	0.39
Sexo (f/m)	1.21	0.76 - 1.81	0.21	0.291
Epstein Barr	0.29	0.45 - 1.69	0.16	0.298
Tumor vol (cc)	1.35	0.99 - 1.91	0.12	0.171
Dmin (Gy)	0.71	0.73 - 2.1	0.112	0.097

Control de volúmen tumoral

Al evaluar el control de crecimiento en resonancia magnética cerebral de las lesiones tumorales en el grupo de metotrexato, se encontró que el control local en tumores pequeños ($\leq 0.5\text{mm}$) a los tres meses fue del 56.1%, a los seis meses del 42.3% y a los doce meses fue del 33.2%, respectivamente. En los tumores grandes ($\geq 0.6\text{mm}$) a los tres meses fue del 49.7%, a los seis meses del 35,3% y doce meses fue del 22,1 %.

La edad, el sexo, el lado cerebral donde se localizaron las lesiones tumorales y la presencia del virus de Epstein-Barr (VEB) no fueron predictivos del control local de la lesión tumoral en el grupo de metotrexato en pacientes inmunocompetentes. En los pacientes en los que se realizó radiocirugía como rescate, el tamaño de las lesiones tratadas no fue predictivo del resultado.

Los volúmenes tumorales fueron divididos en tres grupos en el grupo de metotrexato ($<0.5\text{ cm}^3$, $0.5 - 2\text{ cm}^3$, $> 2\text{ cm}^3$). La evaluación reveló que los tumores más pequeños mostraron un control local significativamente mejor en comparación con los linfomas primarios de sistema nervioso central de tamaño medio ($p = 0.031$) y más grandes ($p = 0.021$), que, a su vez, no diferían significativamente entre sí.

De los 31 pacientes que experimentaron recurrencia del tumor en los primeros 6 meses tras el inicio del tratamiento con metotrexato; 9 recibieron un tratamiento de radiocirugía en una media de 7.1 meses (4 – 10 meses) después del tratamiento inicial con metotrexato. Mientras que 12 pacientes del grupo de radiocirugía presentaron nuevas lesiones en una media de 24.3 meses (18.1 – 27.3 meses) 9 recibieron un tratamiento adicional de radiocirugía en una media de 27.1 meses (24 – 29 meses) después del tratamiento inicial con radiocirugía.

El control local tumoral se logró en todos los casos tratados con radiocirugía y no se observó toxicidad clínica. El volumen medio de los tumores tratados fue de 1.19 cm³ (rango: 0.68 - 4.12 cm³).

Se valoró el grado de rendimiento de Karnofsky a los 36 meses en los grupos. El grado de rendimiento de Karnofsky permite conocer la capacidad del paciente para poder realizar actividades cotidianas, es un elemento predictor independiente de mortalidad, tanto en patologías oncológicas como en no oncológicas y sirve para la toma de decisiones clínicas en pacientes hospitalizados y valorar el impacto de un tratamiento a corto y medio plazo, al igual que el pronóstico de la enfermedad.

Un Karnofsky de 50 o inferior indica elevado riesgo de muerte durante los 6 meses siguientes. El grupo de radiocirugía presentó una mejoría del 23% en los primeros tres meses posteriores al inicio del tratamiento, a diferencia del grupo de metotrexato que fue de 16% ($p = 0.053$).

A los 6 meses de seguimiento el grado de rendimiento de Karnofsky presentó una mejoría significativa del 69% en el grupo de radiocirugía y de un 39% en el grupo de metotrexato. ($p = 0.0036$) (Diagrama de resultado de rendimiento de Karnofsky a 36 meses se observa en la Figura 4).

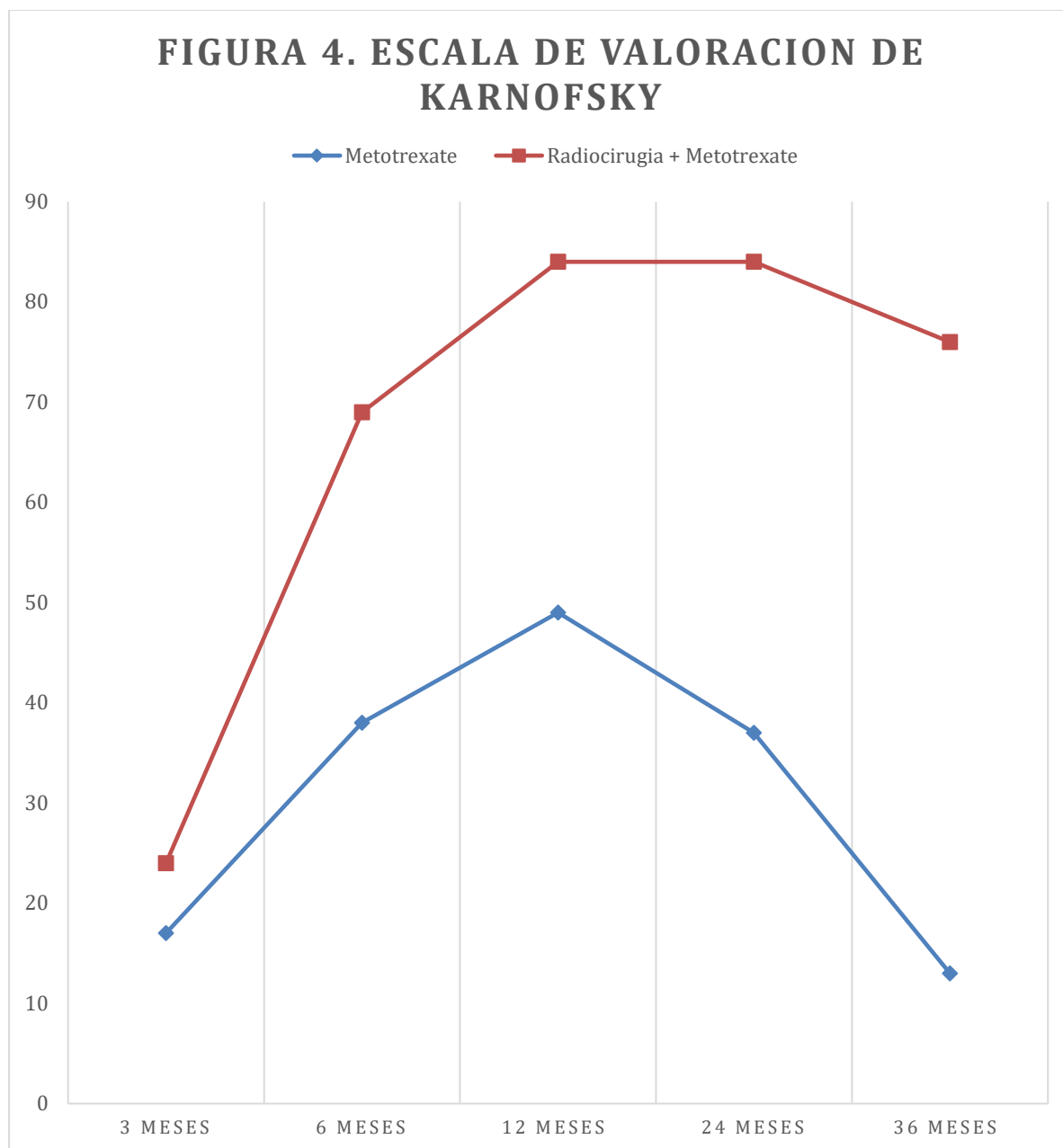


Figura 4. Comparación de Escala de Karnofsky entre los grupos de pacientes inmunocompetentes

Objetivos de la escala de valoración funcional de Karnofsky

Escala Karnofsky

100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Inválido grave, gravemente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
10	Moribundo.
0	Fallecido.

Tasa de supervivencia

El resultado de la mediana de la tasa de supervivencia a partir del diagnóstico inicial fue estadísticamente significativo entre los grupos ($p = 0,0029$).

Los signos y síntomas neurológicos, la resonancia magnética y el nivel de discapacidad neurológica tuvieron una mejoría clínica evidente entre las dos y las seis semanas después de la radiocirugía gamma knife y de cuatro a diez semanas después del tratamiento con metotrexato.

Las lesiones tratadas con radiocirugía gamma knife mostraron una respuesta completa en la resonancia magnética cerebral entre las tres y las ocho semanas posteriores al tratamiento de radiocirugía gamma knife (rango medio: 6,3 semanas) después de la terapia.

Los factores significativos que contribuyeron a la supervivencia superior a 24 meses después del tratamiento con radiocirugía gamma knife se incrementaron en relación directa con la dosis marginal (relación de probabilidades 6,5, $p = 0,031$, IC del 95% (1,4-18,57)), aumento de la dosis máxima (relación de probabilidades 1,54, $p = 0,012$, IC del 95% (1,15-2,89)) y aumento de la dosis máxima (relación de probabilidades: 1, pretratamiento Puntuación de Karnofsky (relación de probabilidades 5,13, $p = 0,008$, IC del 95% (1,55-85,1)).

La calidad de vida presentó un aumento considerable en las primeras 12 semanas en el grupo de radiocirugía.

En 14 casos, se evidenció una resolución completa de lesiones tumorales tras tres meses de tratamiento con radiocirugía Gamma knife (Figura 5).

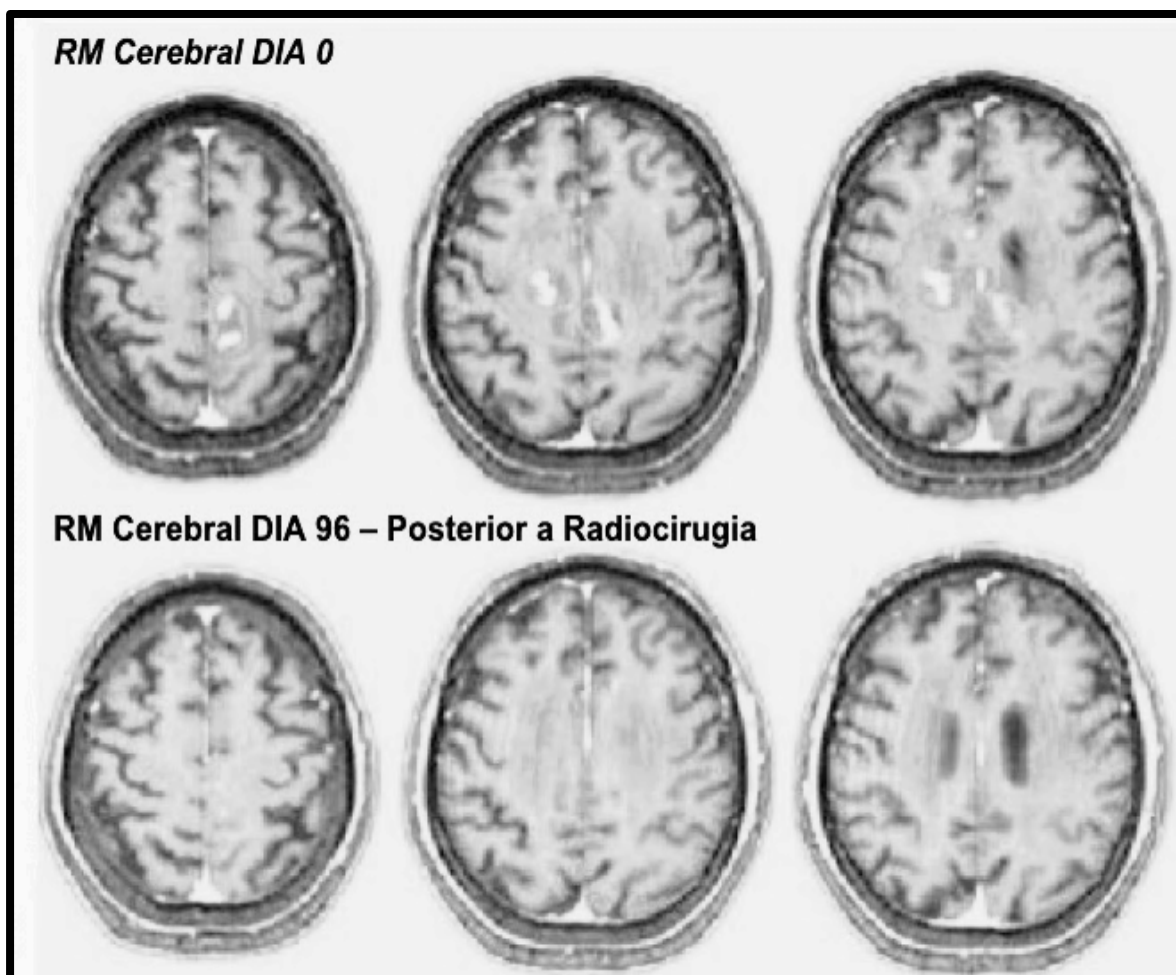


Figura 5. Resonancia Magnética Cerebral: Pre y Post tratamiento con Radiocirugía Gamma Knife.

En el estudio de la Resonancia Magnética Cerebral se observa en la primera fila cortes axiales con evidencia de lesiones tumorales por linfoma primario de sistema nervioso central.

La segunda línea de corte axial evidencia la completa desaparición de las lesiones tumorales a los 3 meses del tratamiento con Radiocirugía Gamma Knife.

Los datos clínicos se recopilaron para el control de lesiones tumorales cerebrales, el control de las diferentes enfermedades, la toxicidad, la recurrencia y la supervivencia, tal como se resume en la Tabla 3.

Tabla 3 Resultados relacionados con lesiones tumorales cerebrales

Parámetros del paciente	Grupo de Control Metotrexato	Metotrexato + Radiocirugía Gamma knife	Valor p
<u>Tamaño del tumor</u>			
Tamaño medio cm ³ (Media)	3.7	3.5	0.18
Tamaño mediano cm ³ (Media)	2.9	2.7	0.27
Rango de tamaño cm ³ (Media)	1.3 – 6.9	1.5 – 6.4	0.21
<u>Presencia de lesiones simples o múltiples (%)</u>			
Único	18%	22%	0.35
Múltiples	92%	78%	0.28
<u>Ubicación del tumor</u>			
Frontal	10	12	0.12
Parietal	14	11	0.106

Temporal	19	14	0.12
Occipital	7	7	0.58
Cerebelo	6	4	0.31
Síntomas sistémicos	5	3	0.587
Examen citológico positivo del LCR	73	51	0.187
Nivel de proteína de LCR	51	43	0.14
Múltiples lesiones	42	29	0.0687

Toxicidad y efectos secundarios

Los resultados de la respuesta a la quimioterapia con dosis altas de metotrexato como primera línea y los efectos tóxicos asociados de grado 3–4, por grupo de edad se encuentran descritos en la Tabla 4.

Los efectos tóxicos hematológicos de grado 3–4 no aumentaron en el grupo de Radiocirugía asociada a metotrexato en comparación con el grupo de metotrexato como única terapia.

Los efectos secundarios atribuidos a radiocirugía con gamma knife fueron en su totalidad leves, descritos a continuación: cefalea (18% de los pacientes), vértigo no mayor a 7 días (12% de los pacientes), somnolencia (4%); ninguno de los pacientes tuvo un deterioro relacionado con el tratamiento de radiocirugía.

Las complicaciones transitorias de radiocirugía fueron relativamente comunes, pero no se evidenciaron complicaciones permanentes. No se encontraron complicaciones como disfunción del nervio trigémino, efectos inflamatorios asociados con la radiación o transformación maligna.

Tres pacientes tuvieron convulsiones durante su período de seguimiento (dos en el grupo de metotrexato y uno en el grupo de radiocirugía), sin ningún indicio que sugiriera una asociación con el tumor o el tratamiento.

La hidrocefalia asociada al tratamiento de tumor cerebral que requiere implantación de derivación se pudo observar en tres pacientes (2 radiocirugía, 1 de metotrexato) (5%).

Dos pacientes desarrollaron hidrocefalia debido a recurrencia local en el grupo de metotrexato y recibieron implante de derivación combinado con resección microquirúrgica.

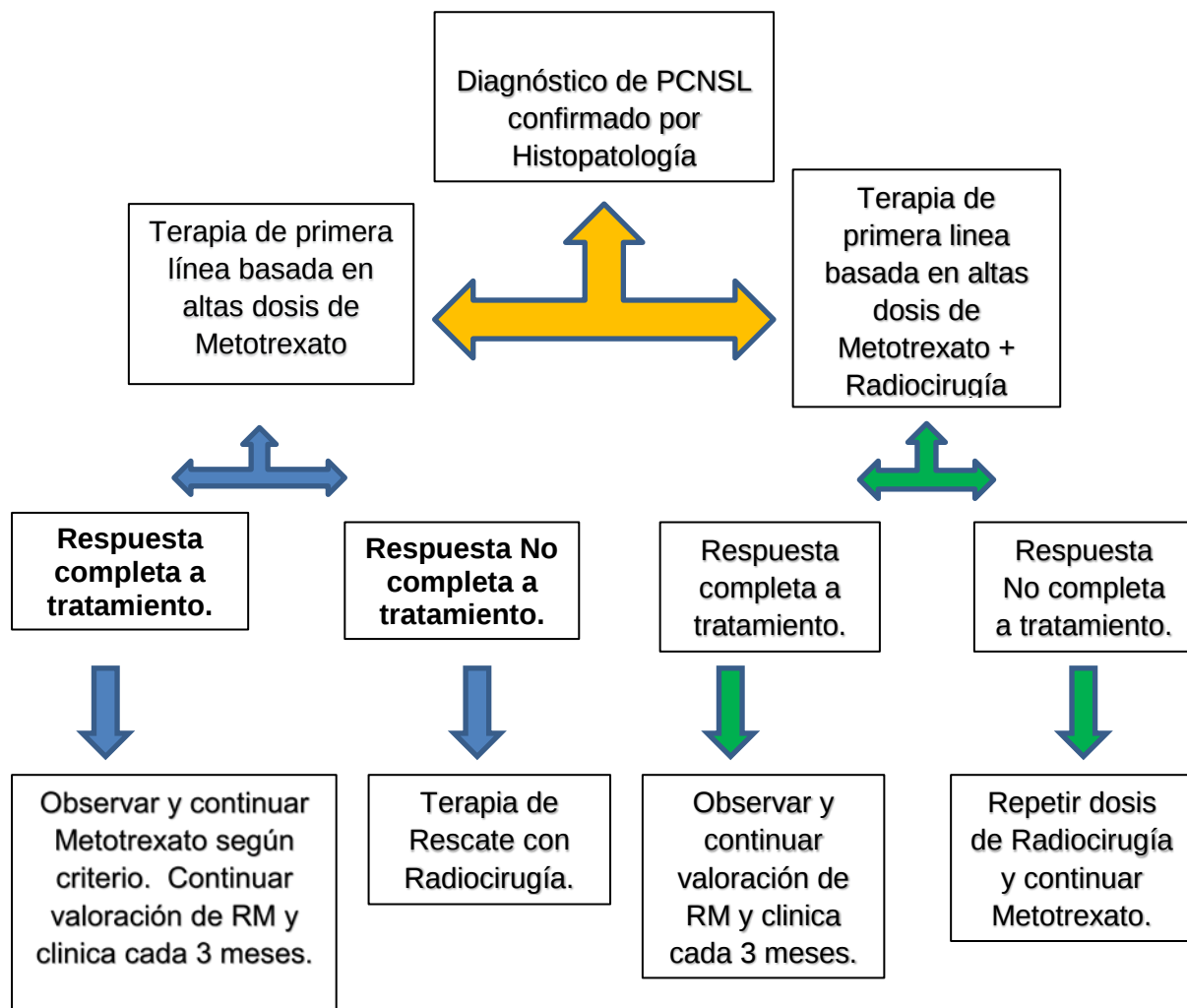
La media del volumen tumoral de los pacientes con hidrocefalia asociada al tratamiento que requirió implantación de derivación fue de $3,12 \text{ cm}^3$ con cinco de los seis tumores mayores de 2.9 cm^3 .

Tabla 4. Respuesta a la quimioterapia de primera línea y efectos tóxicos asociados por grupo.	Metotrexato (73 Pacientes)	Metotrexato + Radiocirugía (55 Pacientes)
Total, de pacientes VIH negativo-estudiados	73	55
Respuesta completa a 6 meses de tratamiento (CR)	29	44
Respuesta parcial (PR)	12	9
Enfermedad estable (SD)	4	46
Enfermedad progresiva (PD)	14	3
Reincidencia o nuevos tumores	44	11
Murió en terapia inicial	6	1
Desconocido	5	3
Trombocitopenia	46	39
Leucopenia	42	37
Infecciones	29	24
Anemia (Hemoglobina ≤ 11.0)	32	21
Elevación de aminotransferasas	14	9
Estomatitis	6	2
Elevación de urea o creatinina.	5	1
Conciencia alterada	12	7
Neuropatía periférica	3	1
Mareo	61	47
Pérdida de la audición (temporal)	1	0

Reincidencia tumoral y tratamiento con radiocirugía de rescate

En varios casos donde el tratamiento inicial de metotrexato no detuvo el crecimiento de los tumores, los pacientes fueron valorados para recibir tratamiento de rescate con Radiocirugía (Figura 6).

Figura 6: Diagrama de Protocolo Clínico



Si bien actualmente hay muy pocos datos de pronóstico sobre el tratamiento tardío del PCNSL con Radiocirugía (luego de 12 meses de diagnóstico) comparados con la radioterapia (lo que dificulta evaluar el riesgo asociado con la acumulación de dosis de radiación), el tratamiento con radiocirugía fue ofrecido en el estudio clínico como una opción de rescate en todos los casos que presentaron recurrencia de lesiones tumorales.

En todos los casos de reincidencia de tumor en el grupo de metotrexato se presentó una disminución de al menos 75% del volumen de tumor en el retratamiento con radiocirugía Gamma Knife. Dos pacientes del grupo de metotrexato tuvieron una remisión completa de las lesiones tumorales luego de 24 meses y 2 tratamientos de Gamma Knife.

Tres pacientes solo tuvieron una dosis de rescate por radiocirugía y fallecieron por la progresión de la enfermedad. Cuatro pacientes continúan en valoración médica cada tres meses y tratamiento profiláctico con metotrexato.

Del total de pacientes tratados con radiocirugía, la distribución de la enfermedad fue dividida en pacientes con PCNSL HIV positivo o negativo. No hubo diferencia entre los grupos en términos de radionecrosis.

Radiocirugía vs. Radiocirugía asociada a terapia HAART en SIDA

Se evaluaron cuarenta y dos (42) casos de pacientes inmunocomprometidos por virus de inmunodeficiencia humana, en los que se valoraron las historias clínicas, las resonancias magnéticas y los informes histopatológicos positivos para linfoma primario de sistema nervioso central.

En todos los pacientes se confirmó el diagnóstico de SIDA en el momento de confirmación de linfoma primario de sistema nervioso central en el análisis histopatológico de la biopsia cerebral. El diagnóstico confirmatorio de SIDA se rigió según lo definido por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) el cual es una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, cuya responsabilidad a nivel nacional radica en el desarrollo y la aplicación de la prevención y control de enfermedades.

El CDC define SIDA, cuando se confirma una prueba sanguínea positiva del VIH, junto con una de las siguientes condiciones: Un recuento CD4 menor a 200 células por milímetro cúbico de sangre ($< 200 /\text{mm}^3$). Un recuento CD4 normal es entre alrededor de $500/\text{mm}^3$ a $1,600/\text{mm}^3$. Una afección oportunista de mayor importancia, entre las cuales se incluye ciertos tipos de cáncer, infecciones y síndromes que con frecuencia se asocian al SIDA.

En los 42 casos confirmados, todos los datos de laboratorio sobre HIV fueron revisados y confirmados con el departamento de infectología y patología.

Los pacientes se valoraron en la institución por medio del protocolo aprobado por el IRB de manera retrospectiva desde enero de 2012 a junio de 2016 y prospectiva de junio de 2016 a

junio de 2019; en los que se incluyeron 16 pacientes tratados con radiocirugía y 26 tratados con radiocirugía y HAART como terapia temprana.

El período de evaluación clínica, evaluación neurológica, imagenológica y seguimiento de tratamiento fue de 24 a 44 meses (media de 38,6 meses).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la demografía de los pacientes ni en el diagnóstico histológico. Los datos demográficos y perioperatorios de los pacientes estudiados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5 - Características básicas de los pacientes

Características		Número de pacientes (n = 42)		
		Radiocirugía (n = 16)	Radiocirugía + HAART (n = 26)	valor p
Edad (años) mediana		51 (30–67)	54 (16–69)	0.349
Masculino		11	17	0.51
Femenino		5	9	
ECOG		3 (2-4)	3 (2-4)	0.901
LDH elevado		9	13	0.879
Proteína LCR elevada		12	19	0.59
Lesiones múltiples		14	23	0.37
Media - Linfocitos CD4 200 Cel mm3		131 mm3	123 mm3	0.73
Carga Viral > 55.000		16	24	0.96

Escala ECOG. Esta escala es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días. Fue diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se publicó en 1982 por Oken et al.

Tratamiento con HAART

El tratamiento del HAART tuvo un valor significativo en la respuesta tumoral completa al tratamiento con radiocirugía en pacientes con SIDA (Tabla 6).

En la evaluación de la serie de 26 pacientes con PCNSL asociada a VIH-SIDA tratados con HAART, los pacientes presentaron una disminución de los síntomas neurológicos a partir de los 30 días posteriores al tratamiento con radiocirugía.

En los primeros quince días tras el diagnóstico de PCNSL y el inicio temprano de la terapia HAART la carga de VIH en sangre disminuyó en un 40% (25% - 52%) en los primeros 30 días y se asoció con una mayor supervivencia comparado al grupo que no fue tratado con terapia HAART temprana (<3 meses desde diagnóstico de PCNSL) (39.7 meses (HAART/GKRS) vs. 31.2 meses (GKRS); $p = 0.0051$).

Tabla 6- Evaluación de resultado de respuesta a Radiocirugía vs. Radiocirugía y Terapia HAART

	Número de pacientes (%)		Valor P
	GKRS (n = 16)	GKRS + HAART (n = 26)	
CR	3	14	0.048
PR	9	11	0.483
ORR	21	21	0.979
SD	2	2	NA
PD	4	1	0.126

(CR) respuesta completa, (PR) respuesta parcial (SD) enfermedad estable, (PD) enfermedad progresiva, o tasa de respuesta general, ORR- Overall response rate, NA no aplicable

Evaluación Histopatologica

En los estudios de patología se encontró virus Epstein-Barr latente en las células tumorales de 36 pacientes (86%). No hubo diferencia entre los grupos. En la evaluación histopatológica de todos los pacientes se encontró presencia de angiocentricidad y angioinvasión característica del linfoma primario del Sistema nervioso central (Figura 7).

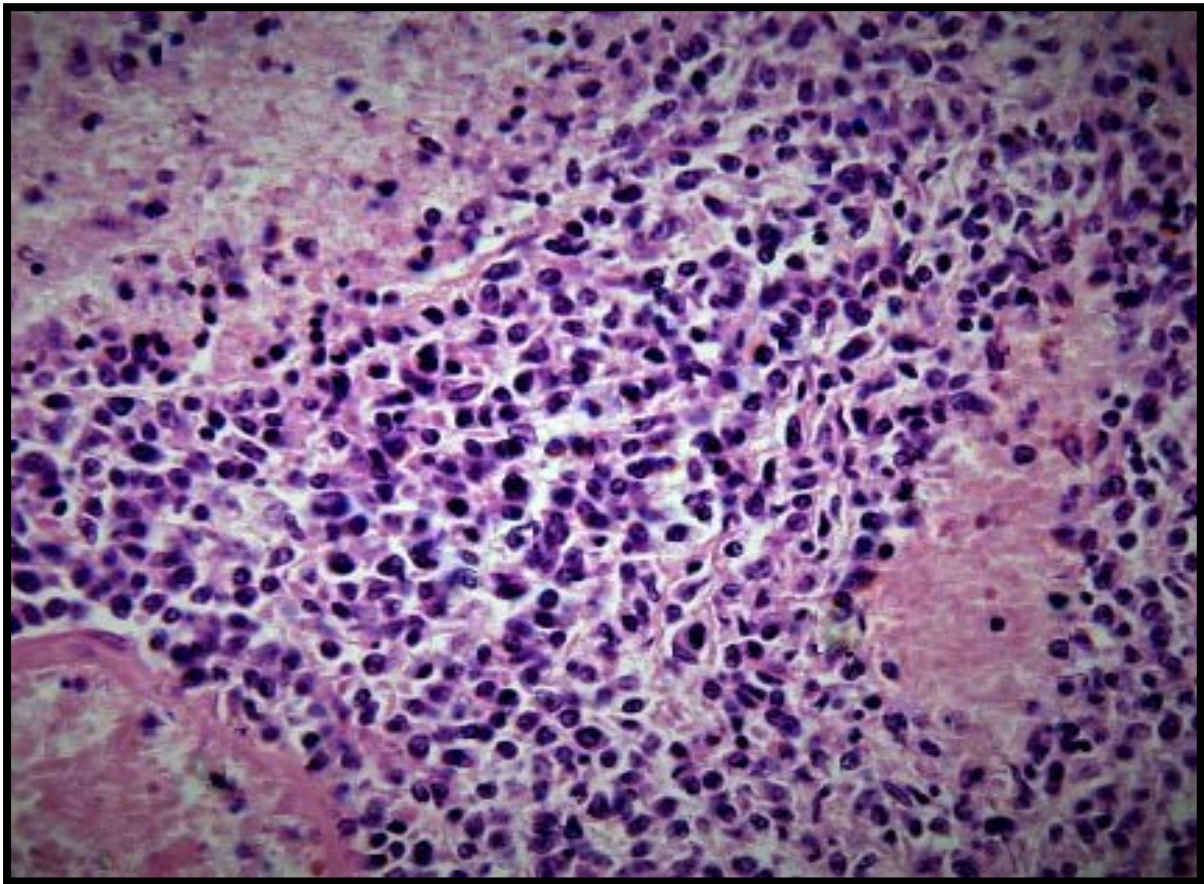


Figura 7. Linfoma primario del SNC, tinción HE x 400. La inducción de EBV y HIV a partir de la latencia puede hacer que las células tumorales sean susceptibles al tratamiento antiviral con agentes usados en HAART y consecuentemente más susceptibles a radiocirugía.

Pronóstico clínico y tasa de supervivencia en SIDA

La mediana de supervivencia de los pacientes con VIH-SIDA tratados con radiocirugía fue de 34,1 meses (intervalo, 7-41 meses). Se presenció una tendencia clínica a la mejoría en la escala de Karnofsky en los pacientes del grupo GKRS+ HAART (Figura 8).

En siete pacientes (7) tratados con radiocirugía se optó por iniciar terapia HAART luego de 12 meses de tratamiento con radiocirugía (7 casos). De estos pacientes 2 tuvieron remisión clínica completa y 5 fallecieron por síntomas secundarios a la enfermedad. La mediana de supervivencia en el grupo de radiocirugía con terapia HAART fue de 39.7 meses ($p = 0.0059$).

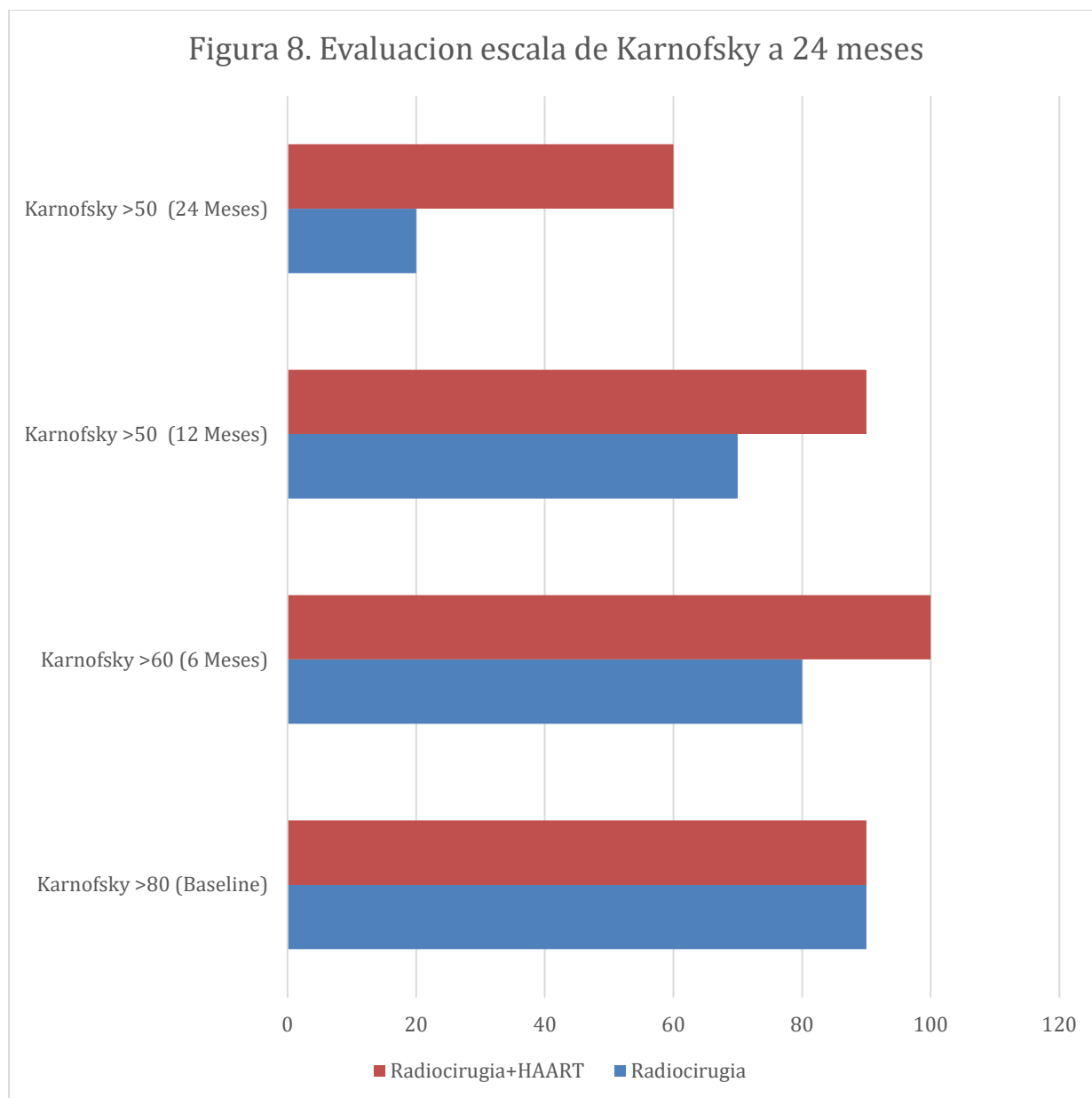


Figura 8. Evaluación escala de Karnofsky a 24 meses en pacientes VIH+

Estudio de Imágenes de resonancia magnética cerebral

A lo largo del estudio se encontró un aumento de prevalencia de lesiones de sustancia blanca T2 en los en 18 pacientes donde se inició terapia HAART tardíamente (> 6 meses) o solo se usaron 2 medicamentos (15%).

Se encontraron nuevas lesiones tumorales tras el tratamiento con radiocirugía en 13 pacientes del grupo de control (Radiocirugía) y en 9 pacientes del grupo de Radiocirugía y HAART.

Del total de los pacientes, 38 de los casos de linfoma primario-HIV presentaron lesiones múltiples en número mayor a 4; la mayoría eran lesiones definidas punteadas.

En el grupo total de pacientes, 23 pacientes presentaron CD4 menor a 200 UI a los 3 meses de seguimiento, de los cuales 17 fueron del grupo de radiocirugía y 4 del grupo HAART ($p = 0.00291$) para un total de 23 pacientes que presentaron nuevas lesiones tumorales. Lo que sugiere mayor reincidencia de lesiones tumorales en pacientes con CD4 menor a 200 UI /mm³.

La media del número total de lesiones fue de 13 (rango: 0-18) y de lesiones grandes fue de 3 (rango: 0-4), lo que demuestra la amplia variabilidad en la carga de lesiones del linfoma primario de sistema nervioso central.

Las lesiones logarítmicamente transformadas (OR = 1.11, IC 95% = 0.95-1.28, $P = 0.182$) y las lesiones grandes (OR = 1.9, IC 95% = 1.44-2.42, $P < 0.001$) se asociaron con antecedentes de poca adherencia al tratamiento e inicio tardío de la terapia HAART.

Durante el estudio prospectivo, se identificó un total de 3 pacientes con múltiples recaídas y nuevas lesiones a 6 y 12 meses en el grupo HAART/GKRS y 11 pacientes con múltiples recaídas y nuevas lesiones en el grupo de GKRS.

Evaluación de parámetros de toxicidad en pacientes tratados con GKRS

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos para el uso de GKRS, edad, número de isocentros, dosis marginal, isodosis de tratamiento, o dosis media. Sin embargo, tres variables fueron significativamente diferentes:

Los cinco pacientes que desarrollaron necrosis recibieron una dosis total más alta (129 mJ en comparación con 61 mJ) medida por la dosis total de tratamiento. El volumen del tumor también fue significativamente mayor en pacientes con necrosis por radiación (3,3 cm³ en comparación con 1,9 cm³). Las diferencias más significativas se observaron en las dos variables que se utilizaron para examinar el volumen incluido en la dosis de 15 Gy. Dada la fuerte asociación entre la radionecrosis y el diámetro máximo del tumor, el riesgo de radionecrosis se calculó basándose solo en esta variable.

Características del diagnóstico de radionecrosis: Las características del plan de tratamiento para los pacientes estudiados se presentan a continuación.

Características de necrosis por número (%) de lesiones

- | | | |
|-------------------------------------|------------|--------------------|
| a) Tiempo hasta la necrosis (meses) | 5.9 – 12.1 | Media (11.8 meses) |
| b) Presencia de síntomas | Sí 4 | No 1 |
| c) Método de diagnóstico | | |
| ▪ Imagenológica | 5 (100%) | |
| ▪ Resonancia magnética con PET | 4 (80%) | |

La incidencia de radionecrosis, incluido el cambio de tratamiento asintomático, fue del 1,1% a los 12 meses en tumores que miden 0,5 cm o menos de diámetro mayor (IC del 95%: 0,6–7%), 4,6% en tumores que miden 0,6–1,0 cm de diámetro mayor (IC del 95%: 2,4–9,2%), 8,4% en tumores que miden 1.1–1.5 cm diámetro mayor (IC 95% 7.9–18.6%) y 47.0% en tumores que miden más de 1.5 cm en diámetro mayor (IC 95% 25.9–52.8%).

La incidencia de radionecrosis asintomática se encontró en aquellos tumores con un diámetro máximo de 0,5 cm o menos.

Se encontró el crecimiento acelerado de una malformación vascular de manera incidental a los 24 meses tras el tratamiento con radiocirugía (Figura 9).

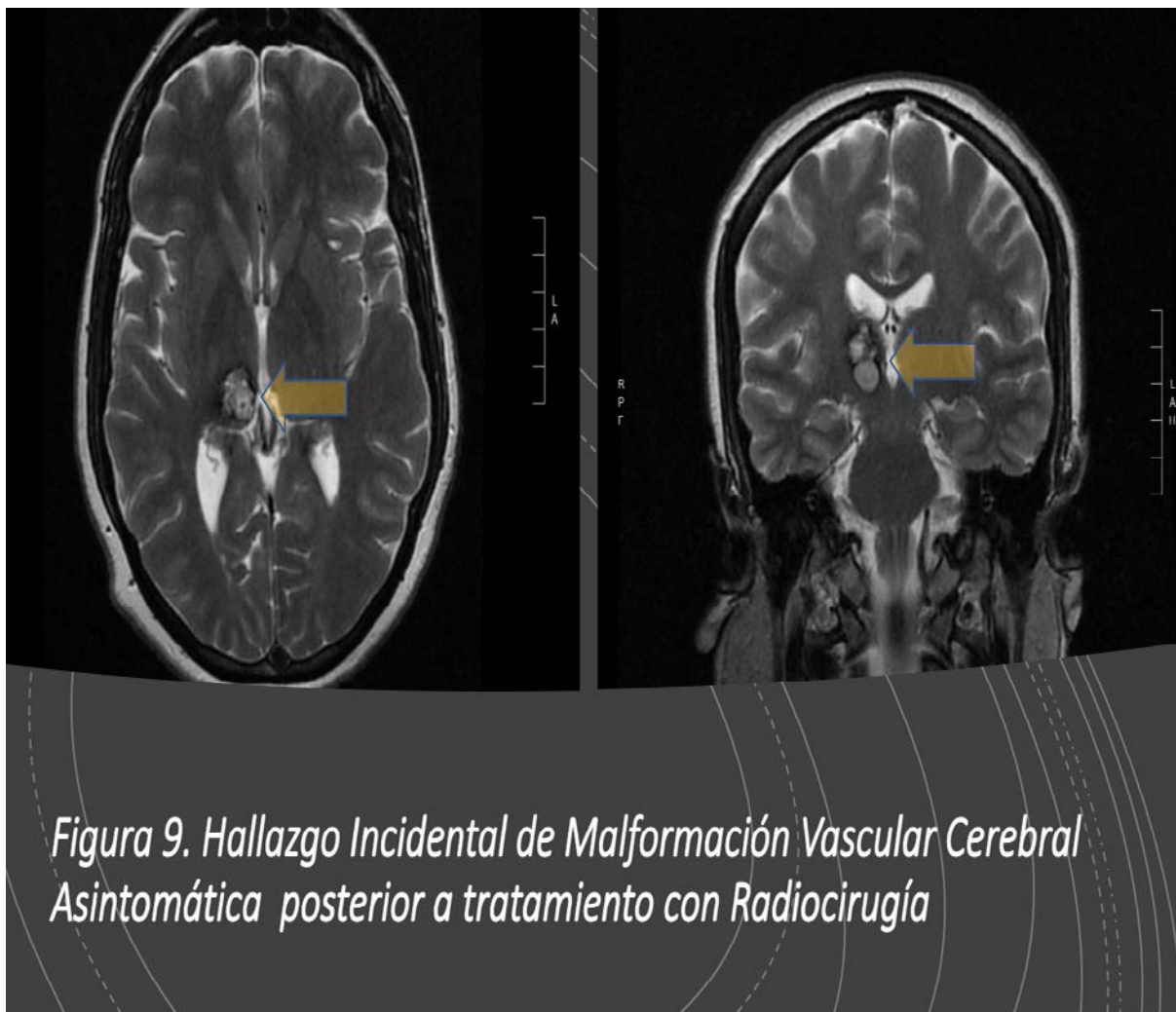


Figura 9. Se evidencia una malformación arteriovenosa (MAV) cerebral, que es un conglomerado de estructuras vasculares anormales a modo de ovillo (nido malformativo) que establecen una comunicación anómala entre arterias y venas.

El paciente se encontró asintomático en el momento de la evaluación clínica a los 24 meses y 36 meses posteriores a tratamiento de PCNSL con radiocirugía Gamma Knife.

Casos especiales

Caso clínico de inicio de terapia HAART y radiocirugía para el tratamiento del linfoma del sistema nervioso central primario relacionado con el SIDA: Reporte de caso

Un hombre cubano-estadounidense de 66 años se presentó en el departamento de emergencias con cefalea, desorientación y letargo. Los hallazgos de laboratorio más notables fueron un recuento de CD4 de 21 células/ml y una carga viral del VIH (VL) de 400.000 copias/ml. Las imágenes de resonancia magnética cerebral (RM) mostraron múltiples lesiones cerebrales inespecíficas que involucran predominantemente al lóbulo temporal derecho, ensanchamiento leve de los ventrículos laterales y una masa temporoparietal izquierda de un centímetro.

El diagnóstico diferencial incluyó neurocisticercosis de la cual recibió tratamiento antibiótico, sin embargo, luego de múltiples cuidados intensivos, el estado neurológico del paciente declinó a un estado de conciencia de estupor con un estado mental de falta de reacción excesivamente largo y profundo a pesar de la administración durante siete días de la terapia antibiótica apropiada.

Dados los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, se ofreció a la familia del paciente confirmar el diagnóstico por medio de una biopsia cerebral guiada estereotáctica, que confirmó el diagnóstico de PCNSL.

Luego del diagnóstico definitivo, la terapia HAART se inició luego de la confirmación de diagnóstico, en conjunto con la operación por radiocirugía gamma knife en los primeros 7 días de confirmado el diagnóstico, tratando un total de 13 lesiones tumorales.

El paciente recibió esta terapia como de rescate y fue remitido a valoración por cuidados paliativos. A las seis semanas de seguimiento, el paciente presentó mejoría en estado de conciencia, comenzó a recuperar su memoria; y a las 12 semanas estaba caminando sin apoyo.

La terapia HAART se discontinuó a los 24 meses por efectos secundarios y se continuó con tratamiento estándar para el VIH. Del mismo modo, el recuento de CD4 mejoró a 176 células/ml y su carga viral de VIH disminuyó a menos de 90 copias/ml.

Tras 12 meses de seguimiento clínico, el paciente fue calificado de asintomático con CD4 de 316 células/ml. La RM cerebral a los 60 meses de seguimiento demostró una remisión total (CR) sin nuevas lesiones cerebrales.

En el momento de la escritura de esta memoria de tesis doctoral, el paciente estaba entretenidamente jugando al fútbol y con el deseo de volver a su trabajo como taxista ya que actualmente puede conducir su vehículo para realizar sus actividades cotidianas.

El caso clínico fue publicado en el comité de neurocirugía y neurociencia de la Asociación Americana de Ortopedistas y Neurocirujanos (AAONS) para la actualización de guías prácticas para el tratamiento de PCNSL en SIDA en base a los resultados expuestos en esta tesis doctoral y las publicaciones en revistas indexadas.

Discusión

“Lo peor no es cometer un error, sino tratar de justificarlo, en vez de aprovecharlo como aviso providencial de nuestra ligereza o ignorancia.”

-Santiago Ramón y Cajal

El dilema principal que enfrenta el tratamiento del PCNSL es la determinación de un enfoque mejor que ofrezca mayores tasas de éxito al tiempo que limite los efectos adversos, como la neurotoxicidad y el daño cognitivo. Si bien la terapia estándar actualmente en boga para pacientes con PCNSL recién diagnosticado sigue siendo metotrexato a dosis alta (HD-MTX), el uso de estas dosis elevadas de metotrexato en pacientes de edad avanzada no es efectivo (Pentsova et al., 2014) y puede estar asociado con un mayor riesgo de toxicidad sistémica debido a la mayor prevalencia de comorbilidades (Cai et al., 2019).

Los regímenes combinados de quimioterapia, como el régimen de metotrexato, citarabina, tiotepa y rituximab (MATRix), se asocian con una mayor cantidad de complicaciones hematológicas, como anemia, neutropenia y trombocitopenia (Franchino et al., 2018). En la última década, el metotrexato en dosis altas solo o con agentes adicionales se ha usado como el pilar de la terapia de primera línea en el PCNSL (Ferrerri et al., 2017). Sin embargo, los informes señalan a menudo que esta estrategia es una terapia inadecuada para lograr una resolución completa de la patología cancerígena (Cai et al., 2019).

En la terapia actual con MTX, el tratamiento vigente no ofrece una supervivencia superior al 30% a los 24 meses y requiere en la mayoría de los casos de múltiples tratamientos para controlar a corto plazo el crecimiento de las lesiones tumorales e implica frecuentemente usar tratamientos de rescate (Carnevale et al., 2016).

El reto más desafiante en el PCNSL es que la terapia de consolidación obtenga el índice terapéutico óptimo para equilibrar la cura duradera con una mortalidad temprana mínima y un riesgo bajo de neurotoxicidad a largo plazo (Ponzoni et al., 2014).

No existen actualmente guías exitosas para la consolidación y cura del linfoma primario de sistema nervioso central (Schaff et al., 2018) aunque, actualmente, lo más cercano parece ser la radioterapia de cerebro completo con dosis reducidas (dr-WBRT) y la quimioterapia de dosis altas con Metotrexato (HD-MTX) y/o con trasplante autólogo de células madre (Ferreri et al., 2017).

La consolidación del tratamiento con WBRT es fácil de realizar y tiene un registro a largo plazo de una eficacia del 60% (Franchino et al., 2017). Desafortunadamente los efectos secundarios son devastadores, en especial las evidencias de declive neurocognitivo a medio y largo plazo (Gupta et al., 2017). Este último puede ser fatal para pacientes más jóvenes con un estado de rendimiento adecuado, ya que podrían presentar demencia y problemas neurocognitivos a temprana edad, afectando gravemente a su calidad de vida (Lawrie et al., 2018).

Históricamente, la literatura y la experiencia clínica evidencian una alta incidencia de neurotoxicidad grave en pacientes que reciben radioterapia de cerebro completo (WBRT). Los estudios más recientes lo señalan como una complicación común en aquellos pacientes mayores de 65 años (Lynch et al., 2019). Además, hasta el 35-50% de los pacientes presentan deterioro clínico y neurológico después de dosis altas de WBRT, lo que resulta en una tasa de mortalidad a cinco años del 30% (Patil et al., 2017).

Aunque no se entiende completamente el mecanismo por el cual la radiación induce una lesión cerebral es probablemente secundario a lesiones con múltiples tipos de células a partir de procesos diversos. El daño vascular post-WBRT es considerado como causa de isquemia, seguido de necrosis de la sustancia blanca. Esta hipótesis está respaldada por los cambios

vasculares observados en roedores dos meses después de la exposición a la radiación (Tome et al., 2015). En este sentido, la vasculatura cerebral en los roedores sufrió un incremento del volumen nuclear de las células endoteliales, engrosamiento de la pared de los vasos, rarefacción capilar, así como hipoxia tisular. Del mismo modo, los estudios con ratas mostraron la pérdida de oligodendrocitos y la activación de células microgliales después de WBRT (Lunsford, 2016). La pérdida de oligodendrocitos lleva asociada cierta desmielinización y la microglía activada conllevó un aumento de las especies reactivas de oxígeno y las citosinas, lo que indujo neuroinflamación (Zhang et al., 2018).

Se supone que este proceso inflamatorio crónico conduce a una disminución de la neurogénesis del hipocampo y, por lo tanto, a alteraciones de la memoria y a una disminución de la función cognitiva (Lawrie et al., 2018). Este efecto secundario tras la radioterapia total de cerebro es poco deseable en cualquier paciente, pero en especial, en pacientes jóvenes, ya que podrían perder su capacidad de renovación neuronal y por ende neurocognitiva al ser tratados con esta tecnología (Lynch et al., 2019).

En los resultados de esta tesis doctoral, hemos analizado pacientes diagnosticados con PCNSL, con edades entre los 43 a y los 70 años, donde la radioterapia no fue una opción de tratamiento dados sus graves efectos secundarios cognitivos. Dicho dilema demuestra la urgencia de encontrar nuevas terapias efectivas que no presenten efectos secundarios neurocognitivos a medio y largo plazo, como fue reportado por Lynch et al. (2019) en pacientes sometidos a WBRT, donde el 70% de los pacientes presentaron síntomas neurocognitivos de pérdida de memoria a medio plazo.

La radiocirugía sin WBRT es, de momento, un paradigma en evolución en el tratamiento de pacientes con enfermedad intracraneal limitada y múltiples lesiones tumorales (1–4 lesiones) (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Históricamente, la definición de radiocirugía fue introducida por Leksell en la década de 1950 (Leksell, 1951), como "una irradiación de dosis alta única por fracción, dirigida estereotácticamente a una región intracraneal de interés" (Mahajan et al., 2017) para tratar las lesiones tumorales de una manera no invasiva (Lunsford., 2016), cuyos objetivos están representados principalmente por la posibilidad de disminuir la toxicidad intracraneal relacionada con la radioterapia (evitando WBRT) y mejorar el control del tumor (Mitrasinovic et al., 2019).

En esta tesis doctoral, fundamentada en el enfoque terapéutico de Leksell (1951), se usó una irradiación de dosis alta por fracción, se trataron lesiones tumorales múltiples con un mínimo de una lesión a 13 lesiones tumorales, y no fueron observados efectos secundarios a radiocirugía o radionecrosis tras 48 meses de tratamiento.

El reporte del estudio clínico confirma lo publicado por Mitrasinovic y su grupo en 2019, donde afirmaron que múltiples lesiones tumorales pueden ser tratadas en un solo procedimiento de radiocirugía con alta efectividad en el control tumoral.

Radiocirugía en comparación con Radioterapia total de cerebro

La radioterapia de cerebro completo fue el estándar histórico de atención antes del uso generalizado de la radiocirugía (Borgelt et al., 1980). Sin embargo, la principal preocupación con la radioterapia de cerebro completo, particularmente en pacientes jóvenes y/o con un

pronóstico más favorable, es, como hemos comentado, el impacto negativo en la función neurocognitiva y la calidad de vida (Makale et al., 2017).

Los datos de función cognitiva son difíciles de recopilar más allá de cinco años, y el deterioro de la línea de base a menudo ocurre en presencia de nuevas lesiones tumorales. Por ejemplo, un estudio de imagen con una mediana de seguimiento de 6.25 años después de WBRT mostró un impacto significativo en la tasa de atrofia cerebral (Sanghera et al., 2010), y varios estudios clínicos observacionales han recogido resultados a corto plazo comparando la radioterapia de cerebro completo con radiocirugía, donde recomiendan la terapia de radiocirugía Gamma Knife de rescate para el tratamiento de metástasis cerebrales recurrente, después de que el WBRT demostró ser un tratamiento medianamente efectivo (Shinde et al., 2019). En la mayoría de los pacientes, incluso aquellos con numerosas metástasis cerebrales, la muerte neurológica pudo retrasarse o incluso prevenirse (Yamamoto et al., 2014).

Una de las principales preocupaciones con WBRT en los estudios fue la mayor incidencia de déficits funcionales neurocognitivos (Lunsford et al., 2016).

A pesar de los ensayos que muestran tasas más bajas de insuficiencia intracraneal distante con la adición de WBRT a radiocirugía, los aumentos correspondientes en los déficits neurocognitivos (Makale et al., 2017) y la falta de mejora del sistema operativo han ido llevando a una mayor crítica a la WBRT a favor de técnicas que permitan mantener en el mayor grado posible la calidad de vida del paciente (Lynch et al., 2019).

Históricamente, se demostró en el siglo XX que la WBRT postoperatoria mejora las tasas de recurrencia cerebral y muerte neurológica (Patchell et al., 1998). Actualmente, un ensayo clínico randomizado controlado de Fase III mostró que reemplazar la WBRT por radiocirugía

como tratamiento postoperatorio no afectó a la tasa de supervivencia, pero supuso la reducción de los síntomas neurocognitivos y mejorías en la función y pruebas cognitivas (Brown et al., 2017).

Un ensayo clínico separado de fase III, randomizado, controlado que aleatorizó a los pacientes a radiocirugía postoperatorio u observación demostró tasas mejoradas de progresión local tumoral cuando se uso radiocirugía postoperatoria en comparación con la observación, y no se detectaron en los pacientes declives neurocognitivos (Mahajan et al., 2017).

En resumen, la radiocirugía ha demostrado en los últimos años por medio de estudios clínicos ofrecer un menor riesgo de deterioro cognitivo en comparación con WBRT, sin sacrificar las tasas de control local tumoral intracraneal, como ha sido demostrado en la presente tesis doctoral y en el artículo publicado por Ashwin et al. (2019).

En la presente tesis doctoral de neurociencias se evaluó la susceptibilidad tumoral del linfoma primario de sistema nervioso central a la Radiocirugía Gamma Knife, evaluando el procedimiento de radiocirugía como tratamiento de primera línea en lesiones tumorales cerebrales recién diagnosticadas. En estudios previos el uso de radiocirugía supuso una tasa de éxito alta en especial cuando se usa en lesiones tumorales (Cordeiro et al., 2019; Alatríste-Martínez et al., 2019). Llama la atención en los resultados de nuestro estudio la baja tasa de reincidencia de lesión tumoral en pacientes tratados con radiocirugía, al igual que la disminución de efectos secundarios en comparación con los resultados de estudios con radioterapia publicados por Patil et al. (2017) y la disminución de la neurotoxicidad evaluada a 48 meses, posterior al primer tratamiento con radiocirugía gamma knife, lo que concuerda con lo encontrado por Cordeiro et al. (2019).

En los resultados del protocolo clínico no observamos ningún deterioro de ubicación en tiempo, lugar o espacio o deterioro mental o cognitivo secundario a la radiocirugía. Estos resultados concuerdan con los publicados por Kenai et al. (2006) los cuales describieron un período libre de recurrencia promedio de 19.4 meses.

En esta tesis doctoral reportamos una cohorte en el grupo de metotrexato de 14 pacientes inmunocompetentes que fueron diagnosticados con enfermedad progresiva, luego de 12 meses de iniciado el tratamiento. Nueve de los pacientes que recayeron a pesar de una respuesta inicial a la quimioterapia basada en MTX, fueron tratados con un régimen de rescate basado en radiocirugía. En comparación con otros tratamientos disponibles para PCNSL recurrente, dos de estos pacientes lograron resultados favorables a largo plazo, no presentaron recurrencia 24 meses después del tratamiento con radiocirugía, mientras que tres pacientes solo tuvieron una dosis de rescate por radiocirugía y fallecieron por la progresión de la enfermedad.

De los pacientes analizados, cuatro continúan en valoración médica cada 3 meses y tratamiento profiláctico con metotrexato, lo que sugiere que la quimiosensibilidad al MTX se mantuvo a pesar de la exposición previa al medicamento y la adición de radiocirugía es segura clínicamente y permite un control de las lesiones tumorales al ser asociada a la quimioterapia con metotrexato. Es importante destacar que se observó un perfil de toxicidad aceptable, sin efectos secundarios significativos.

Factores Genéticos de PCNSL y su relación con Metotrexato y Radiocirugía

Al analizar los factores genéticos, el metabolismo de la homocisteína y el folato está muy estrechamente relacionado con la metilación del ADN y contribuye sustancialmente a la preservación de la integridad del ADN (Menon et al., 2015). En consecuencia, los polimorfismos genéticos que influyen en el metabolismo de la homocisteína y el folato están asociados con diferentes tipos de cáncer (Mulazzani et al., 2019), incluidos el linfoma primario de sistema nervioso central, las leucemias agudas y el cáncer colorrectal (Carnevale et al., 2016).

La metionina sintasa es una enzima importante en el metabolismo del folato, y el dimorfismo sin sentido de la EM c.2756A> G (D919G) se asocia con un menor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal y linfoma sistémico (Uldrick et al., 2014; Van et al., 2018). Los hallazgos encontrados en la tesis doctoral confirman la importancia de uso de quimioterapia en combinación con radiocirugía, en especial dada la farmacodinamia y farmacocinética del metotrexato que permitiría la prevención de la recurrencia en aquellos pacientes que pudiesen tener una predisposición genética.

La escisión quirúrgica abierta para PCNSL no es recomendable, por lo que la radiocirugía en los últimos años es sugerida como opción de rescate (Alvarez-Pinzon et al, 2016).

Las evidencias a favor del uso clínico y científico de la SRS siguen creciendo, en especial, la tasa de respuesta a radiocirugía en tumores cerebrales y metástasis es valorada como alta (Alatríste-Martínez et al.,2019).

En especial, la eliminación temprana de masas cerebrales tumorales puede mejorar los síntomas neurológicos a corto plazo y por consiguiente mejoraría la calidad de vida a corto plazo y podría permitir una progresión clínica acelerada hacia la mejoría semiológica (Alvarez-Pinzon et al., 2016).

Por los hallazgos encontrados y el razonamiento clínico de los resultados, el uso concomitante de radiocirugía con metotrexato ha resultado efectivo en el tratamiento de múltiples lesiones tumorales por PCNSL (Alvarez-Pinzon et al., 2019) y en un avance tecnológico y científico significativo, dado el difícil tratamiento y pronóstico de esta patología en el momento del inicio de esta tesis doctoral en neurociencias.

Con los avances en radiocirugía, la capacidad de tratar eficientemente y de forma mínimamente invasiva las lesiones tumorales, va evolucionando a lo largo de los años y se ha convertido en una práctica habitual en varios centros especializados, lo que permite tratar pacientes en regular/mal estado general sin necesidad de asumir los riesgos generados por la anestesia general (Shin et al., 2017).

El estudio de medicina traslacional prospectivo incluido en la presente tesis doctoral encontró una baja tasa de resistencia tumoral y reincidencia de lesiones tumorales en pacientes tratados con radiocirugía y metotrexato, y una alta tasa de respuesta a radiocirugía de tumores en pacientes con SIDA cuando es iniciada la terapia HAART en el primer mes tras el diagnóstico de PCNSL.

Los resultados clínicos, imagenológicos y de susceptibilidad tumoral a radiocirugía Gamma knife de esta tesis doctoral se comparan favorablemente con los de Kenai, Plotkin y sus

colegas en el año 2006, donde se usó radiocirugía Gamma Knife para un control tumoral cerebral de tipo paliativo en pacientes con linfoma primario de sistema nervioso central.

Esta tesis doctoral es, en nuestro conocimiento, el primer estudio científico en medicina traslacional donde se estudia la radiocirugía gamma knife y quimioterapia con metotrexato como primera línea de tratamiento en pacientes inmunocompetentes y de radiocirugía en pacientes con SIDA. Ello puede permitir un avance científico en el protocolo de primera línea de pacientes inmunocompetentes, ofreciendo una terapia mínimamente invasiva, disponible para tratar múltiples lesiones tumorales en una sola sesión, con menores efectos neurocognitivos en comparación con WBRT y una alta tasa de efectividad a corto plazo.

Igualmente, los resultados de tesis doctoral permiten una nueva primera línea de tratamiento en aquellos pacientes inmunodeficientes, en cuidados intensivos, para los que con anterioridad a esta tesis doctoral no se disponía de un tratamiento curativo sino solo paliativo (Norden et al., 2011).

En especial, el resultado de esta tesis doctoral en SIDA se caracteriza por ofrecer una nueva posibilidad de tratamiento a través de radiocirugía Gamma Knife en aquellos pacientes que no pueden ser sometidos a quimioterapia por inestabilidad orgánica y clínica, a pesar de la disponibilidad de HAART (Kreisl et al., 2008; Alvarez-Pinzon et al., 2019).

Antes de los hallazgos científicos de la tesis doctoral, el pronóstico para SIDA-PCNSL era extremadamente pobre (Norden et al., 2011); según se recoge tanto en un estudio de cohorte de SIDA como en un análisis de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), donde la mortalidad a dos años fue superior al 84% (Achenbach et al., 2011).

Terapia combinada de metotrexato con Radiocirugía Gamma Knife

En la actualidad hay un debate significativo con respecto a la posible sinergia entre metotrexato y radioterapia. Las células del sistema inmunitario, incluidas las células T y las células mieloides, son fundamentales para mediar la respuesta al tratamiento de la radioterapia y radiocirugía (Shiao et al., 2010).

Una correlación con una reorganización funcional menor en el linfoma primario de CNS sugiere que los linfomas primarios más grandes pueden desencadenar una neuro-plasticidad compensatoria posterior al primer tratamiento por radioterapia (Mateos-Aparicio et al., 2019).

Se ha demostrado que la radioterapia induce la acumulación de células supresoras derivadas de mieloides y aumenta la expresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) en el microambiente tumoral, restringiendo su efecto antitumoral. Se ha demostrado también que la adición del anticuerpo PD-1 con radioterapia es útil para inhibir el crecimiento tumoral, así como para mediar un efecto de respuesta en tumores distantes no irradiados, al aumentar la respuesta de células T CD8 + y reducir la acumulación local de células supresoras derivadas de mieloides a través del factor tumoral de necrosis (TNF) (Deng et al., 2014). Además de los modelos preclínicos, se ha encontrado expresión de linfocitos infiltrantes de tumores en muestras de metástasis cerebrales en varios sitios de lesiones tumorales (Berghoff et al., 2014).

Cuando se revisa el plan de tratamiento en el mapa de objetivo de radiocirugía por medio de resonancia magnética cerebral, lo que se plantea es demostrar directamente la estimulación de plasticidad cortical y generar una disminución de la lesión tumoral (Álvarez-Pinzón et al., 2016). Curiosamente, en los casos de tratamientos repetidos con radioterapia para el tratamiento de PCNSL, los volúmenes tumorales mayores muestran una correlación con una reorganización

funcional menor, lo que sugiere que los linfomas primarios más grandes pueden haber desencadenado la neuroplasticidad compensatoria antes de iniciar el primer tratamiento de radiocirugía (Mateos-Aparicio et al., 2019), por lo que es muy importante usar esta terapia de radiocirugía como primera línea de tratamiento, para poder apuntar directamente a la lesión tumoral y evitar una reorganización funcional (Álvarez-Pinzón et al, 2019).

En el seguimiento clínico de este estudio, los signos y síntomas neurológicos, la resonancia magnética y el análisis de la discapacidad neurológica mostraron una mejoría clínica evidente entre las dos y las seis semanas después del tratamiento de primera línea con la radiocirugía gamma Knife/ metotrexato, y de cuatro a diez semanas después del tratamiento con metotrexato solamente. En el grupo de metotrexato sin radiocirugía las lesiones tumorales con volúmenes mayores a 1.0 cm^3 no desaparecieron en su totalidad.

Este resultado demostró la alta susceptibilidad tumoral a radiocirugía de los tumores cerebrales por PCNSL y la importancia de ser tratados lo más prontamente posible tras el diagnóstico definitivo. Al evaluar los resultados y el protocolo seguido en esta tesis doctoral, se evidencia que el tratamiento óptimo para los pacientes inmunocompetentes con Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central debe iniciarse con un enfoque terapéutico sistémico con metotrexato asociado a tratamiento de radiocirugía en el primer mes tras el diagnóstico.

Furst et al. (2019) realizaron un análisis de vigilancia, epidemiología y resultados de causas de mortalidad en adulto mayor con PCNSL, donde la calidad de vida y la tasa de supervivencia decrecieron en los primeros 6 meses de tratamiento, a diferencia de nuestros datos donde la calidad de vida en el grupo de radiocirugía presentó un aumento considerable en las primeras 12 semanas.

En 14 casos, se observó una resolución completa de los síntomas en el sistema nervioso central y una desaparición o disminución de las lesiones tumorales a los 3 meses del tratamiento con radiocirugía Gamma knife. Los efectos secundarios atribuidos a radiocirugía fueron siempre leves, tal como hemos detallado en los resultados y ninguno de los pacientes tuvo un deterioro relacionado con el tratamiento. Tres pacientes presentaron convulsiones durante su período de seguimiento (dos en el grupo de metotrexato y uno en el grupo de radiocirugía), sin ningún indicio que sugiriera una asociación con el tratamiento.

Los casos analizados en la presente tesis doctoral encontraron en pocos casos una predisposición a la presencia de nuevos tumores en individuos que no se sometieron al tratamiento con radiocirugía, no se sugiere una conexión entre la recurrencia y la aparición original de lesiones múltiples o solitarias, por lo que el tratamiento temprano en pacientes inmunocompetentes con metotrexato es esencial, según lo reportado por los estudios descritos anteriormente.

Tomografía y Resonancia Magnética Cerebral en PCNSL

El linfoma primario de sistema nervioso central a menudo presenta un aspecto característico tanto en la Tomografía Axial Computarizada Cerebral como en la Resonancia Magnética Cerebral debido a su hiper-celularidad, alta proporción nuclear y citoplásmica, interrupción de la barrera hematoencefálica y su predilección por las regiones periventriculares y superficiales, a menudo en contacto con superficies ventriculares o menínges (Cheng et al., 2019).

En los pacientes inmunocompetentes e inmunodeficientes con PCNSL, la CT sin contraste generalmente revela lesiones híper o isoatenuadas (Cai et al., 2019), y prácticamente

todas las lesiones muestran una mejoría en periodos no inflamatorios (Yang et al., 2019). Los resultados negativos de la Tomografía Axial Computarizada Cerebral, sin embargo, no excluyen la PCNSL (Chiavazza et al., 2018), porque también se producen exámenes de Tomografía axial computarizada cerebral con iniciales falsos-negativos (Cheng et al., 2019).

En Resonancia Magnética Cerebral, encontramos imágenes ponderadas en T1, definido como el tiempo que tarda la magnetización longitudinal en recuperarse y que se describe como tiempo de relajación longitudinal. En el tejido nervioso se describe como el tiempo que tarda en recuperar el 63% de la magnetización longitudinal. Así, en la evaluación clínica la secuencia T1 aporta una mejor definición anatómica, la grasa se observa hiperintensa («blanca») y el líquido hipointenso («oscuro»), lo que la convierte en una secuencia poco sensible para detectar lesiones agudas y mucho más útil en la detección de cambios destructivos (erosiones) y proliferativos (sindesmofitos, anquilosis) (Shapey et al., 2019).

En especial, en el PCNSL las lesiones tumorales se presentan típicamente hipo o isointensas, y en las imágenes de Resonancia Magnética Cerebral ponderadas en T2, el cual, al interrumpir el pulso de radiofrecuencia, los protones dejan de orientarse todos al mismo tiempo, perdiendo la fase y, por tanto, el componente trasversal de la magnetización. En la clínica, el T2 de un tejido es definido como el tiempo que emplea en perder el 63% de su magnetización transversal (Lin et al., 2019).

La mayoría de las lesiones tumorales en PCNSL muestran una mejora del contraste de moderada a marcada en las imágenes de Tomografía axial computarizada Cerebral y Resonancia Magnética Cerebral (Swinnen et al., 2017). También se ha descrito una hiperintensidad de la materia blanca aislada en imágenes de Resonancia Magnética Cerebral ponderadas en T2 o no hay mejora de contraste en las imágenes de Resonancia Magnética Cerebral ponderadas en T1, en algunos casos raros de PCNSL (Mahadevan et al., 2015).

Las lesiones tumorales del PCNSL sin SIDA típicamente se presentan como una masa parenquimatosa que resalta en la resonancia magnética con gadolinio de manera homogénea y algunas veces morfológicamente se encuentra de manera solitaria en el diagnóstico temprano (Ponzoni et al., 2014). En entre un 20% y un 40% de las lesiones tumorales del PCNSL sin SIDA se han visto lesiones múltiples, mayormente en su estadio medio o avanzado (Nakamura et al., 2016), y el realce en la RM cerebral con contraste se puede encontrar en forma de anillo, en 1 % –13% de ellas, lo que complica el diagnóstico con imágenes de RM cerebral.

En el estudio de las imágenes, el realce lineal a lo largo de los espacios perivasculares es altamente sugestivo de PCNSL (Lin et al., 2019). El edema perifocal suele estar presente, pero es menos prominente que en los gliomas o metástasis malignas. La mayoría de las lesiones se localizan en la sustancia blanca cerebral hemisférica o periventricular. También es común una localización superficial adyacente a las meninges (Yang et al., 2019).

La ubicación en el lóbulo frontal se encuentra en 20%–43% de las PCNSL, mientras que los ganglios basales se ven afectados en un 13%–20% (Lin et al., 2019). El tronco encefálico o el cerebelo o ambos están afectados en 9% –13% y la médula espinal en solo el 1%–2% de los

pacientes (Schaff, et al., 2018). La hemorragia o la calcificación interna dentro del tumor es un hallazgo raro (Cai et al., 2019).

Una extensión de la PCNSL parenquimatosa al ojo, que denota un linfoma intraocular secundario, puede ser asintomática. Se puede diagnosticar mediante examen citológico de aspirado vítreo o examen con lámpara de hendidura. El linfoma intraocular, el linfoma que se limita exclusivamente al ojo, es un subconjunto muy raro del PCNSL (van Westrhenen et al., 2018).

Mediante el uso de un protocolo de imágenes de RM de sección fina, el linfoma intraocular se puede detectar como lesiones nodulares que aumentan por medio de resonancia magnética con contraste en la mácula o generan un engrosamiento de la úvea. Sin embargo, la Resonancia Magnética Cerebral tiene una baja sensibilidad para el linfoma intraocular y los hallazgos negativos no permiten excluir la participación intraocular del PCNSL (Takashima et al., 2019).

Exploraciones con Talio-SPECT

Además de la resonancia magnética, se han utilizado los escáneres de tomografía computarizada por emisión de fotones de un solo fotón (SPECT) 201 como una herramienta de diagnóstico para distinguir entre PCNSL y la toxoplasmosis cerebral (Chiavazza et al., 2018). Se esperaba que las células de linfoma con un metabolismo alto acumularían más talio que el tejido infectado / inflamado o normal (Yang et al., 2019).

Los estudios iniciales de SPECT 201 Talio mostraron una sensibilidad muy alta (100%) y especificidad (86-100%) del aumento de la captación de talio 201 en el PCNSL frente a la toxoplasmosis cerebral en pacientes con VIH (Kishimoto et al., 2016).

Cuando se sospecha de un PCNSL, la Resonancia Magnética con contraste es la técnica de imagen de elección (Grommes et al., 2019). Los linfomas secundarios del sistema nervioso central se presentan como metástasis leptomeníngea en dos tercios de los pacientes y como metástasis parenquimatosas en un tercio (Ahn et al., 2017).

Las nuevas técnicas avanzadas de imágenes por RM y las imágenes metabólicas con PET y SPECT han identificado hallazgos característicos en el linfoma del SNC que pueden ayudar a diferenciar los linfomas del SNC y otras lesiones encefálicas (Chiavazza et al., 2018).

En el futuro, las técnicas de imagen avanzada mejoradas podrían proporcionar información morfológica y biológica de manera no invasiva y, por lo tanto, un diagnóstico preciso. Además, estas técnicas de imágenes probablemente desempeñarán un papel importante en la planificación de nuevas terapias dirigidas, para el pronóstico y para el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

Radionecrosis y Fraccionamiento de dosis

La tasa estimada de radio-necrosis después de GKRS para PCNSL de múltiples lesiones no se ha estudiado hasta la fecha. En ensayos previos de tratamiento de múltiples metástasis cerebrales con GKRS (Sadik et al., 2018), que investigaron la efectividad de esta radioterapia en el tratamiento de metástasis cerebrales se vio una baja incidencia acumulada de radionecrosis, del orden de 1.5 a 3.0% (Schüttrumpf et al., 2014).

Estos estudios no fueron diseñados para evaluar de manera concreta el desarrollo de radionecrosis y no registraron cambios de tratamiento de los pacientes asintomáticos. Múltiples estudios retrospectivos han informado tasas más altas de radionecrosis en el tratamiento de tumores cerebrales usando GKRS, que van del 6% a más del 30%, lo que probablemente refleja diferencias en la población de pacientes, el volumen tumoral y el número de tratamientos con radiocirugía.

Es importante tener en cuenta que múltiples estudios previos de radiocirugía han encontrado una relación entre los parámetros de dosis-volumen y el riesgo de radionecrosis, y el aumento de la incidencia de malformaciones vasculares. Se han sugerido múltiples parámetros de dosis-volumen para asociarlos con el riesgo de radionecrosis, incluidos V10 Gy, V10 – V18 Gy V8 – V18 Gy y V22 Gy (Kohutek et al., 2015). Si bien estos estudios han sido importantes para desarrollar una evaluación más profunda de la comprensión de la radionecrosis presentada en 5 pacientes de esta tesis y sus causas subyacentes, las diferencias en la técnica y los criterios de inclusión entre estos estudios han impedido la implementación de un único parámetro de dosis-volumen ampliamente aplicable, ya que el estudio de esta tesis doctoral es el primero que evalúa GKRS como terapia de primera línea.

En el estudio de tesis doctoral, se encontró una mayor incidencia en los pacientes que presentaron radionecrosis 12 meses después del tratamiento con un volumen tumoral mayor a 1.5 cm³. Por esta razón, las dosis generalmente se reducen, lo que puede disminuir el efecto deseado sobre el tumor.

La administración de GKRS en múltiples dosis más pequeñas aprovecha el beneficio radiobiológico de fraccionamiento, con mayor reparación del ADN en tejidos normales en comparación con las células tumorales. Esto es particularmente valioso cerca de órganos críticos

como el tronco encefálico, las vías ópticas o la cóclea. Estos pacientes se benefician tanto de la ventaja radiobiológica del fraccionamiento como de la precisión dosimétrica de una unidad GKRS (Alvarez-Pinzon et al., 2019). Durante un curso fraccionado, cada plan de localización de lesión se registra en un primer esquema con resonancia magnética cerebral estereotáctica, y se corrigen pequeños cambios en comparación con la tomografía cerebral.

Una limitación significativa de nuestro estudio en términos de radionecrosis sigue siendo la insuficiencia de las técnicas de imagen actuales para distinguir entre necrosis y tumor. Si bien los estudios de imagen avanzados como PET scan pueden agregar precisión diagnóstica (Kohutek et al., 2015) y a menudo se utilizaron en nuestra cohorte de pacientes, la sensibilidad y especificidad de tales técnicas son subóptimas.

Los estudios futuros de radiocirugía deben tener como objetivo correlacionar los hallazgos de imágenes con diagnósticos patológicos, para determinar si se puede definir una firma de imágenes fiable para la identificación de las necrosis. En general, se demuestra en los resultados de la tesis doctoral que las tasas de incidencia de radionecrosis tras emplear GKRS son bajas comparadas con la radioterapia total de cerebro (Schüttrumpf et al., 2014).

Aunque las tasas observadas son más bajas que en algunas otras series, creemos que esto refleja el seguimiento cercano de nuestra cohorte de pacientes con imágenes frecuentes de resonancia magnética cerebral, que es una fortaleza del estudio de esta tesis doctoral. Además, las tasas de radionecrosis incluyen no solo necrosis sintomática, sino también cambios de imagen asintomáticos a partir de los cuales se puede inferir razonablemente un diagnóstico de necrosis.

Los resultados del estudio clínico demostraron que el riesgo de radionecrosis se correlaciona fuertemente con el diámetro máximo del tumor tratado en el plan quirúrgico de

radiocirugía Gamma Knife y correlacionado en la resonancia magnética cerebral (Rangarajan et al., 2014). Dicha correlación es muy útil, ya que el diámetro del tumor puede usarse para evaluar el riesgo de radionecrosis antes del inicio de la planificación del tratamiento de radiocirugía. Es importante aclarar que el riesgo de radionecrosis se encontrará presumiblemente cada vez más debido al uso generalizado de la radiocirugía en el tratamiento de múltiples lesiones tumorales en una sola sesión (Mitrasinovic et al., 2019).

En el estudio de esta tesis doctoral la incidencia de la radionecrosis no fue mayor al 5% de todos los casos y ya que la radionecrosis sintomática puede causar una morbilidad significativa, debe manejarse de manera proactiva. No existe una modalidad única que pueda distinguir de manera confiable la radionecrosis del tumor recurrente, y a menudo se requiere un enfoque multimodal.

La radionecrosis demuestra ser una condición difícil de diagnosticar y manejar, la mitigación de los factores de riesgo se vuelve importante en la toma de decisiones clínicas, lo que permite recomendar la GKRS para el tratamiento de linfoma primario de sistema nervioso central. La incidencia de radionecrosis posterior a tratamiento con radiocirugía Gamma Knife fue menor al 5%, en esta tesis doctoral, un resultado mucho menor en comparación a los estudios actuales de tratamiento de tumores cerebrales con WBRT (Schüttrumpf et al., 2014), donde en estudios prospectivos se ha documentado una radionecrosis superior al 60%.

Radiocirugía y metotrexato en pacientes inmunocompetentes vs SIDA

En el estudio de la tesis doctoral se valoraron los resultados tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunodeficientes, al igual que la tasa de mortalidad y las complicaciones. Debido a las múltiples complicaciones que aparecen en el SIDA, el uso de metotrexato ha disminuido para pacientes con un pronóstico bajo o reservado (Brandsma et al., 2018), por lo que no fue recomendado en esta tesis doctoral en pacientes diagnosticados con SIDA en el momento de la confirmación del diagnóstico de PCNSL.

En los resultados de este estudio doctoral se demostró una alta tasa de efectividad de la radiocirugía en SIDA al iniciarse el tratamiento con radiocirugía Gamma Knife consecutivamente al inicio de terapia HAART tempranamente, lo que indica una conexión directamente proporcional entre el nivel de CD4 y la susceptibilidad tumoral a la radiocirugía.

El tratamiento oportuno con radiocirugía en el primer mes tras el diagnóstico posibilitó la disminución de los síntomas neurológicos a los tres meses de tratamiento y sin los efectos colaterales de la radioterapia convencional y la radioterapia completa de cerebro. En todos los pacientes inmunocompetentes tratados con radiocirugía se encontró en los resultados una mayor tasa de supervivencia a 36 meses comparado con los resultados publicados por Ahn et al. (2017) y Furst et al. (2019).

En el estudio clínico de la tesis doctoral, no se observó ningún efecto adverso clínico a largo plazo secundario a radiocirugía Gamma Knife.

En pacientes inmunocompetentes los datos estudiados en el análisis retrospectivo, prospectivo y el análisis de Kaplan-Meier, demostraron un control local tumoral del 46.6% en

el grupo de metotrexato y del 86.6% en el grupo de radiocirugía, en los 24 meses posteriores al tratamiento con Radiocirugía Gamma Knife. El estudio demuestra una alta susceptibilidad de las células tumorales de linfoma primario de sistema nervioso central a esta radiocirugía.

Al evaluar los tumores en dos grupos en la mediana Kaplan-Meier en el grupo de metotrexato los resultados encontrados indican que el control local a los tres, seis y doce meses fue del 56.1%, 42.3% y 33.2% para los más pequeños y 49.7%, 35,3% y 22,1 % para tumores más grandes. Ello permite concluir que el volumen tumoral es un predictor significativo del control local en el grupo de metotrexato. Los volúmenes tumorales más grandes se asociaron con un peor control tanto en el modelo de riesgos proporcionales de Cox como en la prueba de log-rank.

Los resultados encontrados en esta tesis doctoral concuerdan con el estudio de Yamamoto et al. (2014), que presenta la serie de observación más grande de pacientes tratados con radiocirugía sola y sin WBRT previo.

Este artículo demostró la superioridad en la tasa de efectividad y supervivencia entre las cohortes de pacientes tratados con radiocirugía para 2-4 lesiones tumorales en comparación con las metástasis de 5 a 10 lesiones tumorales (10.8 meses en ambos grupos, $p = 0.78$), lo que sugiere que el número de lesiones tumorales por metástasis no influye en el resultado del control local o la probabilidad de recaída. Sin embargo, el riesgo de presentar enfermedad leptomeníngea fue significativamente mayor en aquellos pacientes con el mayor número de lesiones tumorales por metástasis (5–10). En particular, la mediana del volumen total de metástasis fue similar entre las dos cohortes con lesiones tumorales múltiples, lo que ilustra la importancia del volumen total de la enfermedad al seleccionar pacientes negativos al VIH con

lesiones tumorales más numerosas y el inicio temprano de radiocirugía y metotrexato combinado. Además, a menudo se trata de pacientes muy seleccionados según un pronóstico favorable (Alvarez-Pinzon et al., 2019).

En esta tesis doctoral, el control local tumoral se logró en todos los casos de pacientes inmunocompetentes y VIH negativo-tratados con radiocirugía, en ningún evento se observó toxicidad clínica dependiente de radiocirugía. El volumen medio de los tumores re-irradiados fue de 1.19 cm³. El grado de rendimiento de Karnofsky permitió conocer la capacidad del paciente para poder realizar actividades cotidianas y se usó como un elemento predictor independiente de mortalidad. El grupo de radiocirugía presentó una mejoría estadísticamente significativa tras tres meses de inicio de tratamiento ($p = 0.053$).

Seis meses después, el grado de rendimiento de Karnofsky evidenció una mejoría significativa del 69% en el grupo de radiocirugía y del 39% en el grupo de metotrexato. El análisis de los resultados de esta tesis doctoral rechaza la conclusión del estudio realizado por Pentsova et al. (2014), donde se sugiere que el tratamiento de primera línea con metotrexato debe considerarse en todos los pacientes con PCNSL, en especial debe indicarse como única línea en aquellos recurrentes que respondieron previamente a metotrexato.

El resultado del estudio de Pentsova et al. (2014) está limitado por su naturaleza exclusivamente retrospectiva, la falta de evaluaciones neuropsicológicas prospectivas, los diferentes regímenes de metotrexato empleados, y el hecho de que los resultados solo se aplican a aquellos pacientes que han respondido previamente a metotrexato. Aunque la confirmación en el contexto prospectivo estaba justificada para el grupo de Pentsova et al. (2014), en su

tiempo fue uno de los estudios más grande de pacientes con PCNSL tratados con terapia basada en metotrexato en el diagnóstico primario y en la recidiva.

Los hallazgos en el presente estudio se evaluaron por medio de un ente ciego evaluador de los datos en RedCap. Los pacientes se agregaron al estudio en base a estrictos criterios de inclusión. El seguimiento exhaustivo clínico de medicina traslacional permitió aplicar en la clínica neurocientífica los fundamentos anteriormente reportados por Leksell (1951) en el uso de la radiocirugía y evaluar los pronósticos clínicos en el protocolo neurocientífico prospectivo y retrospectivo, asociados a las evaluaciones clínicas neurológicas prospectivas y la aplicación de los resultados encontrados en pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos por SIDA.

La confirmación de la hipótesis de esta tesis doctoral en el contexto prospectivo se evidencia en la baja tasa de reincidencia tumoral y baja mortalidad en el grupo de radiocirugía asociado a mínimos efectos secundarios por radiocirugía, haciendo el estudio de esta tesis doctoral, en nuestro conocimiento, el más grande de pacientes con PCNSL tratados con terapia basada en Radiocirugía y metotrexato en pacientes inmunocompetentes, y el primero en evaluar el uso de Radiocirugía como primera línea de tratamiento, asociado a inicio de terapia HAART temprana en PCNSL secundario a SIDA.

Los hallazgos encontrados en esta tesis doctoral sugieren que el tratamiento temprano (en el primer mes de diagnóstico confirmado) con Radiocirugía Gamma Knife debe considerarse en todos los pacientes con PCNSL.

Desarrollos técnicos y ventajas de radiocirugía

La radiocirugía con Gamma Knife ha demostrado ser una modalidad terapéutica eficaz para el tratamiento de tumores cerebrales, metástasis cerebrales solitarias y múltiples más pequeñas (Kondziolka et al., 2015) debido a ser mínimamente invasiva, su capacidad para atacar lesiones quirúrgicamente inaccesibles y lograr el control local del tumor (Kondziolka, 2019).

Como se discutió anteriormente, según la evidencia disponible existe una tendencia a dejar de usar WBRT y hacia el uso de radiocirugía para diferentes tipos de lesiones tumorales y múltiples metástasis (Lunsford., 2016).

Con las modernas plataformas de equipos de radiocirugía Gamma Knife (Alvarez-Pinzon et al., 2019), es posible tratar múltiples lesiones cerebrales de forma rutinaria en una sola sesión (Ramakrishna et al., 2019). El uso temprano y apropiado de esta tecnología ayudará a satisfacer la necesidad de nuevas terapias validadas para el PCNSL.

La radiocirugía con Gamma Knife se reconoce cada vez más como una opción de tratamiento valiosa para el tratamiento de pacientes con lesiones cerebrales. Las mejoras en el control de la enfermedad sistémica combinadas con el reconocimiento de la toxicidad de WBRT han llevado a que la radiocirugía se considere un estándar de atención en pacientes con de una a tres metástasis (Cordeiro et al., 2019).

Los desarrollos técnicos en la planificación de la radiocirugía han permitido administrar tratamientos a un mayor número de lesiones tumorales en una sola sesión. Los pacientes con PCNSL deben ser tratados por equipos multidisciplinarios en centros de neurociencia aplicada con experiencia en radiocirugía Gamma knife, neurocirugía y neuroimágenes.

En el estudio de clínico de esta tesis doctoral, cada paciente fue valorado por un grupo de especialistas en neurociencia y oncología, desarrollando un protocolo observacional para medir la tasa de eficacia del tratamiento propuesto incluyendo la radiocirugía (Alvarez-Pinzon et al., 2016).

Otras ventajas de la SRS incluyen la velocidad con la que los pacientes podrían ser tratados utilizando técnica mínimamente invasiva como radiocirugía y la evitación de la anestesia general (Alvarez-Pinzon et al., 2019). Estos datos confirman colectivamente la utilidad de radiocirugía en lesiones de sistema nervioso central descritas por Kondziolka. (2019).

Reincidencia tumoral y tratamiento con radiocirugía de rescate

En los resultados de esta tesis doctoral se encontró que tres meses después de comenzar la terapia con metotrexato, los pacientes pueden ser declarados "respondedores" o "no respondedores" según los estudios de resonancia magnética cerebral y la clínica, un resultado similar a lo reportado por Cobert et al. (2010).

Por tanto, se puede concluir que tres meses de terapia con metotrexato representan una línea de base frente a la cual los investigadores pueden evaluar la eficacia de agregar otros agentes o, en especial, recomendar tratamiento con radiocirugía lo más temprano posible.

En el estudio de tesis doctoral se encontró que la terapia de metotrexato como monoterapia no es curativa. En la escala de Karnofsky, se observó una progresión de la enfermedad definida como declive clínico, o nuevas lesiones o crecimiento de lesiones actuales a los 6 meses de iniciado el tratamiento en 62% de los pacientes, a diferencia de solo un 17% de los pacientes en el grupo de radiocirugía.

Un resultado similar a lo encontrado por Cobert y su grupo de investigación (2010), donde los datos preliminares prometedores del estudio sugirieron la eficacia de agregar al metotrexato los medicamentos Temodar y Rituxan; la provisión de autotrasplante de células madre y dosis bajas de radiación cerebral y su experiencia inicial con Metotrexato y Temodar y Rituxan apuntó a un intervalo reducido de recurrencia desde el diagnóstico en comparación con el metotrexato como única línea de tratamiento.

En los resultados de nuestro estudio clínico, no queda claro si la continuación de la monoterapia con metotrexato prolonga la supervivencia. Contrariamente a los linfomas sistémicos, en PCNSL la abrumadora mayoría se relaciona con la presencia de virus de Epstein-Barr (Qian et al., 2017) y aumento del índice de mortalidad (Gaidano et al., 1998). Antes de la introducción de cART, el genoma del virus de Epstein-Barr se encontró en 85 a 94% de los pacientes con PCNSL.

En nuestro estudio, no se presentó una diferencia clínica en los pacientes negativos para EBV, todos los pacientes inmunocompetentes recibieron un ciclo de dosis alta de metotrexato al diagnóstico y por lo menos 2 años después de iniciado el tratamiento, al igual como terapia de rescate se usaron ciclos altos de metotrexato a discreción del comité clínico.

En el estudio de esta tesis doctoral, la mediana de la tasa de supervivencia a partir del diagnóstico inicial fue estadísticamente significativa entre los grupos. Los signos y síntomas neurológicos, la resonancia magnética y la discapacidad neurológica tuvieron una mejoría clínica evidente entre las dos y las seis semanas después de la radiocirugía gamma knife y de cuatro a diez semanas después del tratamiento con Metotrexato. Las lesiones tratadas con radiocirugía gamma knife se caracterizaron por presentar una desaparición completa en la

resonancia magnética cerebral entre las tres y las ocho semanas posteriores al primer tratamiento de radiocirugía gamma knife (rango medio: 6,3 semanas). En los pacientes tratados con radiocirugía, la calidad de vida presentó un aumento considerable en las primeras 12 semanas. En 14 casos, se evidenció resolución completa de lesiones tumorales tras tres meses de tratamiento con radiocirugía Gamma knife.

En varios casos donde el tratamiento inicial de metotrexato no pudo detener el crecimiento del tumor, los pacientes fueron dirigidos para recibir el retratamiento de radiocirugía. Si bien todavía hay pocos datos sobre el tratamiento tardío (iniciado después de 12 meses de diagnóstico) con radiocirugía vs. radioterapia (lo que dificulta evaluar el riesgo asociado con la acumulación de dosis de radiación), el tratamiento con radiocirugía 12 meses posterior a la dosis de metotrexato por recurrencia, no presentó efectos secundarios.

En varios casos donde el tratamiento inicial de SRS no pudo detener el crecimiento del tumor, los pacientes fueron guiados para recibir el retratamiento con Radiocirugía Gamma Knife. El retratamiento demostró ser una opción segura y efectiva. Otros autores en diferentes estudios de investigación en el tratamiento de tumores cerebrales también informaron de un buen control del tumor en el retratamiento con Gamma Knife (Fu et al., 2018), pero notaron una tasa ligeramente más alta de toxicidad al tratar lesiones cercanas al nervio facial o en el nervio trigémino. En el estudio de esta tesis doctoral no se reportaron presencia de parestesias o síntomas de radionecrosis tras un mínimo de 36 meses de seguimiento.

El poder del presente estudio no fue limitado dada la inclusión de datos retrospectivos y prospectivos. Los resultados respaldan la observación de que la adición de SRS a metotrexato aporta un beneficio de supervivencia en comparación con el metotrexato como agente único.

En conclusión, la adición temprana de Radiocirugía Gamma Knife como primera línea de tratamiento a metotrexato en el tratamiento de PCNSL puede aumentar las tasas de respuesta y prolongar los tiempos de supervivencia y libre de recurrencia.

No está claro si la radiocirugía mejora el resultado a largo plazo (10 años) y si la adición de otros agentes quimioterapéuticos mejora la supervivencia. Estas preguntas deberían ser evaluadas idealmente en ensayos prospectivos aleatorizados.

Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central en SIDA

El pronóstico para el PCNSL en SIDA es pobre y, si no se trata, el tiempo medio de supervivencia es de tan solo 4.6 meses (Kenai et al., 2006). Además, en pacientes con SIDA el pronóstico tras la confirmación patológica es menor a 6 meses de vida (Achenbach et al., 2011). La terapia de combinación actual (quimioterapia y radioterapia) no ha representado una mejoría significativa en el pronóstico de vida según lo descrito por Achenbach et al. (2011). Además, varios estudios mostraron que la quimioterapia y la radioterapia concurrentes se asociaron con una mayor probabilidad de toxicidad cutánea, gastrointestinal y mielo-supresora aguda y tardía en pacientes con VIH en comparación con aquellos sin VIH (Alongi et al., 2017).

Estos efectos tóxicos se asociaron con una supervivencia general reducida y una supervivencia libre de cáncer limitada, particularmente en pacientes con un recuento de CD4 menor de 200 células por μL (Achenbach et al., 2011). La radiocirugía Gamma Knife puede desempeñar un papel significativo para pacientes con PCNSL con enfermedad rápidamente progresiva y que presentan graves déficits neurológicos. Estos pacientes presentan un rápido crecimiento tumoral que requiere control de volumen tumoral inmediato y, al mismo tiempo, prevenir los efectos no deseables de la radioterapia convencional (Patil et al., 2017).

Aunque AR-PCNSL se ha convertido en una enfermedad cada vez más compleja, sigue existiendo la necesidad de un enfoque basado en la evidencia para el manejo de los pacientes, ya que las prácticas de diagnóstico y tratamiento varían según la institución (Matinella et al., 2015).

En el PCNSL relacionado con el SIDA, diferentes autores del grupo de Nicolato et al., (1995) reportaron una tasa de respuesta general más pobre a la WBRT en comparación con los pacientes inmunocompetentes. Esta peor y deficiente respuesta consistió en la ausencia de efecto sobre la supervivencia después de la radioterapia, con una pobre tolerancia a la radioterapia prolongada de todo el cerebro y con todos los efectos secundarios y cambios inducidos por la radiación dentro del tejido sano del sistema nervioso central en los exámenes de autopsia (Nicolato et al., 1995).

Estas observaciones permitieron considerar los tratamientos con radiocirugía Gamma Knife en pacientes con SIDA, altamente enfocados como una modalidad terapéutica de primera línea potencialmente útil para los PCNSL asociados al SIDA.

El dilema que presentaron los pacientes con SIDA en el tratamiento de este tipo de linfoma es la determinación de un enfoque oportuno de tipo traslacional que ofreciera mayores tasas de éxito y mínimos efectos adversos.

Si bien la terapia estándar predominante para pacientes con linfoma primario de sistema nervioso central en SIDA sigue siendo radioterapia y quimioterapia con metotrexato de dosis alta, el uso de dosis más altas de regímenes de metotrexato en pacientes en SIDA puede estar

asociado a un mayor riesgo de toxicidad sistémica debido a la mayor prevalencia de comorbilidades y enfermedades dependientes de SIDA (Wolff et al., 2017).

El sistema de radiocirugía gamma knife ha sido usado progresivamente en las últimas dos décadas en los Estados Unidos y en Europa, especialmente para el tratamiento de lesiones anatómicas incluyendo enfermedades benignas, meningiomas, neuroma del acústico, adenoma hipofisario, malformaciones arterio-venosas, neuralgia del trigémino, entre muchos otros trastornos funcionales, al igual que tumores malignos, metástasis, gliomas y otras neoplasias malignas. Por ello, fue sugerido a cada paciente como línea primaria de tratamiento y fue posible evaluar la efectividad de radiocirugía Gamma Knife en forma prospectiva de tipo observacional.

En los reportes de los casos analizados, se observó la tasa de recurrencia y la aparición de nuevas lesiones tumorales posiblemente por VIH, donde se encontraron hallazgos muy representativos que demostraron que el iniciar la terapia HAART y la radiocirugía con Gamma Knife en el primer mes tras el diagnóstico histopatológico, los síntomas clínicos mejoraban en menos de 30 días de iniciada la terapia y la tasa de recurrencia tumoral se caracterizó por ser muy baja.

También pudimos demostrar una mayor susceptibilidad a la radiocirugía de los tumores causados por el PCNSL cuando se usaba conjuntamente con la terapia HAART “tempranamente” (Alvarez-Pinzon et al., 2019). De igual manera, múltiples equipos de infectología promueven la prevención de los cánceres asociados a la inmunodeficiencia por VIH, y lo presentan como un beneficio importante encontrado desde la creación del protocolo HAART (Wolff et al., 2017). Por ejemplo, es importante destacar que el PCNSL en SIDA se

presentó principalmente en esta tesis doctoral en pacientes adultos jóvenes y adulto contemporáneo, sin tratamiento previo con terapia HAART.

El aumento de tiempo de supervivencia se benefició sustancialmente en la tesis doctoral con los resultados del protocolo ejecutado en el estudio de investigación donde una terapia posiblemente curativa de PCNSL se basa en el uso temprano, de primera línea de la radiocirugía Gamma Knife asociada a terapia HAART en el primer mes posterior al diagnóstico definitivo de PCNSL secundario a SIDA.

El protocolo expuesto en la tesis doctoral podría ser una solución para el control y posible remisión del linfoma primario de sistema nervioso central en SIDA, lo cual concuerda con la recomendación de la Fundación Internacional Gamma Knife Research en el 2017, en el estudio publicado por Shin y sus colegas (2017), donde afirman que la radiocirugía Gamma Knife se puede utilizar como una opción alternativa efectiva en pacientes seleccionados adecuadamente con tumores PCNSL recidivantes o refractarios.

Linfocitos CD4 + como predictores del resultado clínico en el PCNSL en SIDA

Al analizar la relación de células linfocitarias CD4+ y lesiones tumorales por PCNSL en SIDA, se encontró un aumento de la prevalencia de nuevas lesiones tumorales en 18 pacientes en los que la terapia HAART no se utilizó como tratamiento de primera línea y se inició tardíamente como tratamiento de rescate.

Un nuevo hallazgo importante clínicamente es el uso de células CD4+ como biomarcadores relacionados con susceptibilidad tumoral a radiocirugía en pacientes positivos al VIH. Los niveles de CD4+ $\leq$ a 200 UI en los primeros tres meses después del tratamiento

con radiocirugía están asociados a un alto índice de recurrencia de lesiones tumorales por PCNSL y la permanencia o, al menos, la no desaparición total de las lesiones tratadas con radiocirugía.

Estudios previos (Uldrick et al., 2015) mostraron las infecciones oportunistas previas como un factor pronóstico pobre en esta población, probablemente debido a la combinación de infecciones oportunistas con manifestaciones clínicas en el SNC asociado a EBV (Shin et al., 2017).

Según nuestro conocimiento, éste es el primer estudio clínico que analiza los niveles de linfocitos CD4 + como predictores de la susceptibilidad tumoral del PCNSL a radiocirugía en SIDA y pronóstico a corto y medio plazo.

Entre los resultados de la presente tesis doctoral se encontraron nuevas lesiones tumorales tras el tratamiento con radiocirugía en 13 pacientes del grupo de radiocirugía como primera línea y 9 pacientes del grupo de radiocirugía y HAART.

Del total de los pacientes, 38 de los casos de linfoma primario-HIV presentaron lesiones múltiples en número mayor a 4; la mayoría eran lesiones definidas punteadas. En el grupo total de pacientes, 23 de ellos presentaron CD4 menor a 200 UI a los tres meses de seguimiento, de los cuales 17 fueron de grupo de radiocirugía y 4 del grupo HAART, una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos evaluados.

La media del número total de lesiones fue de 13 y de lesiones grandes fue de 3, hallazgo que demuestra una amplia variabilidad en el número total de lesiones tumorales cerebrales por linfoma primario de sistema nervioso central, un resultado muy similar a lo publicado por Wong

et al. (2012), donde se encontraron múltiples lesiones cerebrales cancerígenas en los casos clínicos evaluados.

Es importante destacar que las lesiones logarítmicamente transformadas ($OR = 1.11$, $IC\ 95\% = 0.95-1.28$, $P = 0.182$) y las lesiones grandes ($OR = 1.9$, $IC\ 95\% = 1.44-2.42$, $P < 0.001$) se asociaron con antecedentes de poca adherencia al tratamiento e inicio tardío de la terapia HAART. Durante el estudio prospectivo, se encontraron tres pacientes con múltiples recaídas y nuevas lesiones tumorales a los 6 y 12 meses en el grupo HAART/GKRS y 11 pacientes con múltiples recaídas y nuevas lesiones en el grupo de GKRS.

Los resultados actuales concuerdan con lo publicado por Uldrick et al. (2015), estudio que reportó los factores predisponentes para supervivencia en pacientes con PCNSL secundario a SIDA. En ese estudio, 199 de los 207 pacientes valorados murieron durante el seguimiento. Uldrick y su grupo reportaron en el 2015, factores significativos asociados con un menor tiempo de supervivencia al cáncer; estos factores incluyeron infecciones del SNC diagnosticadas antes del PCNSL, terapia no dirigida por un equipo multidisciplinar y el no recibir terapia HAART dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico.

Cuando el equipo de Uldrick evaluó los resultados por separado, tanto la radiación sola como el tratamiento basado en quimioterapia disminuyeron el riesgo de muerte en comparación con ninguna terapia. Los datos reportados por Uldrick et al. (2015) concuerdan con lo encontrado en el análisis de resultados de esta tesis doctoral, donde se evidenció una excelente supervivencia por medio de un protocolo de terapia dirigida donde se use HAART al inicio de diagnóstico de PCNSL y tratamiento con SRS Gamma Knife en los primeros 30 días de diagnóstico comprobado.

En nuestro estudio, no se evaluó el tratamiento basado en quimioterapia con metotrexato en dosis altas en pacientes con SIDA por su alto riesgo de efectos secundarios y la baja tasa de supervivencia según lo publicado por el grupo de Moulignier et al en 2017, donde el 41% de los pacientes tratados con metotrexato en dosis altas presentaron toxicidad grado 3/4.

Los resultados encontrados en todos los pacientes con PCNSL- SIDA tratados con radiocirugía Gamma Knife disminuyeron el riesgo de muerte en comparación con el protocolo de primera línea con metotrexato recogido en el estudio de Moulignier et al. (2017).

Clínicamente, al evaluar la escala de Karnofsky se encontró una relación directamente proporcional entre el aumento porcentual en esta escala, el aumento de niveles de CD4 y la disminución de la lesión tumoral cerebral determinada en RM cerebral. Alternativamente, la HAART tolerada por más de 30 días después del diagnóstico inicial de linfoma primario de sistema nervioso central asociado a SIDA proporcionó un beneficio de supervivencia, según lo mostrado en los Resultados

El tratamiento del HAART tuvo un valor significativo en la respuesta tumoral completa al tratamiento con radiocirugía en pacientes con SIDA, lo que confirma los resultados publicados por Andrade et al., (2017), donde el tratamiento con la HAART aumentó la expectativa de vida en pacientes en estado clínico crítico.

Característicamente, en la evaluación histológica de pacientes con SIDA se encontró en las biopsias de todos los pacientes analizados la presencia de angiocentricidad y angioinvasión característica del linfoma primario del Sistema nervioso central, lo que sugiere claramente la importancia de un tratamiento sistémico asociado al propuesto en la tesis doctoral donde se administren nuevos agentes quimioterapéuticos y/o agentes biosimilares (Liu et al., 2015).

Posiblemente, en la práctica clínica el paciente, al tener una mejoría de los síntomas neurológicos y aumento de los niveles de CD4 =>200 UI, podría ser tratado con metotrexato, ya que posee un riesgo más bajo de inestabilidad hemodinámica y podría mejorar el pronóstico de la enfermedad y su recurrencia a largo plazo (Moulignier et al., 2017). Actualmente, en nuestro conocimiento no existen estudios que comparen el uso de terapia HAART, metotrexato y radiocirugía específicos para la población con PCNSL secundario a VIH.

Avances Neurocientíficos y Biotecnológicos en el tratamiento del PCNSL

Los avances encontrados en esta tesis doctoral se centran en la ventaja del uso de Radiocirugía Gamma Knife como primera línea de tratamiento. Según lo visto en esta tesis es un tratamiento mínimamente invasivo, que respeta el mantenimiento de una buena función neurológica y, en última instancia, genera una menor incidencia de muerte celular comparado con WBRT.

El hallazgo de nuevas estrategias efectivas encontradas para el tratamiento multidisciplinario de PCNSL en inmunocompetentes y en SIDA y el hallazgo del uso de CD4+ como marcador y predictor de la respuesta a radiocirugía de tumores cerebrales en pacientes con PCNSL y SIDA son también aspectos que quedan claros en la presente memoria. Actualmente, se reconoce a la SRS Gamma Knife como una herramienta de uso crucial para el tratamiento en primera línea de lesiones tumorales cerebrales por Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central (Alvarez-Pinzon et al., 2016, 2017, 2019).

Limitaciones de estudio actual

Una limitación del estudio actual son los datos incompletos sobre los factores de inicio del tratamiento en los pacientes con VIH, y la imposibilidad de evaluar cualquier tratamiento adicional relacionado con el VIH que pudiera potenciar los resultados y comorbilidades de estos pacientes a largo plazo.

No está claro si la radiocirugía mejora la calidad de vida en pacientes con SIDA-PCNSL a un plazo mayor a los cinco años y si la adición de otros agentes quimioterapéuticos mejora la supervivencia en SIDA-PCNSL.

Estas preguntas deberán ser evaluadas idealmente en ensayos prospectivos aleatorizados.

Conclusiones

He who thus considers things in their first growth and origin ... will obtain the clearest view of them

-Aristotle

Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral y su discusión frente a estudios previos han permitido llegar a las siguientes conclusiones:

Primera. La Radiocirugía con Gamma Knife es una tecnología no invasiva, precisa, segura y útil en el tratamiento de múltiples tipos de lesiones malignas cerebrales.

Gracias a los resultados de este estudio doctoral, la radiocirugía gamma knife es recomendable clínicamente como una nueva modalidad efectiva de tratamiento de primera línea para PCNSL en pacientes inmunocompetentes y en pacientes con SIDA.

Segunda. La Radiocirugía con Gamma Knife permite la disminución de la aparición de nuevas lesiones tumorales y su recurrencia.

El estudio de más de 100 pacientes con una variedad de lesiones tumorales cerebrales secundarias a linfoma primario de sistema nervioso central permitió demostrar esos resultados clínicos de evidente interés.

Igualmente, confirmamos una clara disminución de la tasa de mortalidad de este tipo de cáncer cerebral en los 36 meses posteriores al tratamiento con radiocirugía y metotrexato en pacientes inmunocompetentes. El estudio doctoral demostró una tasa de mortalidad menor al 40% 36 meses después del diagnóstico en pacientes inmunocompetentes.

Tercera. La Radiocirugía con Gamma Knife produce una potente disminución imagenológica (RM) de lesiones tumorales cerebrales en pacientes inmunocompetentes, en especial, al ser tratados con metotrexato en los primeros 30 días tras el diagnóstico de PCNSL.

Los hallazgos encontrados en el estudio de medicina traslacional en neurociencias demuestran alta disminución imagenológica del tamaño de las lesiones tumorales. En particular, en los pacientes inmunocompetentes medicados tempranamente (primeros 30 días tras el diagnóstico) con metotrexato y GKRS. Los pacientes presentan una remisión imagenológica de tamaño tumoral mayor al 50% en los primeros 12 meses posteriores del inicio del tratamiento.

Cuarta. Se valida el uso de Radiocirugía Gamma Knife como terapia de oro para el tratamiento de múltiples lesiones tumorales causadas por PCNSL en una sola sesión.

El uso de radiocirugía con Gamma Knife se está expandiendo en toda América y Europa, como también a nivel mundial. Demostramos en esta tesis doctoral la viabilidad de su uso para el tratamiento de múltiples (más de 12 lesiones tumorales cerebrales) en una sola sesión de plan de radiocirugía. Este hallazgo al aplicarse en la práctica clínica ofrece una nueva oportunidad para el incremento de la supervivencia en pacientes con linfomas avanzados, que por su condición clínica no pueden acceder a intervenciones invasivas, pero que clínicamente pueden ser tratados con GKRS al no requerirse anestesia general, en especial, aquellos pacientes con SIDA.

Quinta. La radiocirugía con Gamma Knife mejora la progresión clínica en los seis meses posteriores de tratamiento y no produce efectos secundarios similares a los generados por la WBRT.

En las poblaciones estudiadas en la tesis doctoral, la radiocirugía con Gamma Knife generó una progresión clínica favorable en todos los individuos que recibieron tratamiento. En particular, permitió la disminución del crecimiento de tumores cerebrales mayores a 1.0 mm. de diámetro y disminuyó sustancialmente los síntomas asociados a hipertensión endocraneana por masas cerebrales.

Asímismo, se demostró una importante disminución del volumen de las lesiones cancerígenas tras 3, 6 y 12 meses de tratamiento posteriores a la GKRS. La incidencia de radionecrosis fue menor al 5% en pacientes tratados con GKRS para PCNSL, riesgo mucho menor en comparación a WBRT donde según la literatura evaluada se puede esperar radionecrosis hasta en un 60% de los casos tratados.

Sexta. La calidad de vida aumentó en los pacientes con PCNSL al ser tratados con GKRS.

El uso de radiocirugía Gamma Knife en PCNSL diagnosticado de novo aumentó significativamente la calidad de vida según fue evaluada a los 12, 24 y 36 meses después del tratamiento. En comparación con tratamiento alternativos como WBRT, la calidad de vida se preserva y tiende a aumentar 6 meses después del tratamiento, por ser una terapia mínimamente invasiva y tener muy bajos riesgos de síntomas neurocognitivos a medio plazo. Desde un punto de medicina traslacional funcional, la GKRS produce un alivio temprano de los síntomas en el SNC y otras disfunciones nerviosas hiperactivas causadas por los tumores cerebrales en PCNSL.

Séptima. El tratamiento con GKRS en primera línea, en particular en comparación con WBRT, presenta una efectividad clínica superior y un mínimo declive cognitivo en pacientes con PCNSL.

En la presente tesis doctoral no observamos declive cognitivo en pacientes inmunocompetentes PCNSL+ tratados con GKRS a los 36 meses de tratamiento. Se comprueba asimismo que el uso de GKRS aumenta la expectativa de vida en un 70% en pacientes inmunocompetentes en los 36 meses posteriores de diagnóstico al recibir tratamiento con GKRS y metotrexato en comparación con WBRT. En comparación, en estudios actuales, pacientes tratados con WBRT presentaron tasas de supervivencia a 5 años menores del 20%.

Octava. Nuestros resultados configuran un nuevo protocolo clínico basado en medicina traslacional y validado para el tratamiento des PCNSL en población inmunocompetente.

Esta tesis doctoral valida una nueva recomendación de protocolo clínico, al combinar Radiocirugía Gamma Knife con metotrexato en el tratamiento de linfoma primario de sistema nervioso central de novo. Comprobamos que el protocolo de GKRS/MTX es más eficaz y muestra resultados superiores a los 36 meses del diagnóstico en comparación con la monoterapia con metotrexato. WBRT no es recomendable en PCSNL por producir altos índices de declive cognitivo a medio plazo y tener menor efectividad en comparación con GKRS/MTX.

Novena. La guía clínica planteada aumenta la Tasa de Supervivencia en cáncer cerebral por PCNSL en pacientes con SIDA

Gracias a los resultados de tesis doctoral, pacientes VIH+ podrán aumentar su expectativa de vida a un 60% a los 36 meses de diagnóstico, al ser usada la terapia GKRS/HAART como primera línea de tratamiento médico. Los pacientes podrán ser tratados de múltiples lesiones tumorales en una sola sesión de GKRS, con un riesgo muy bajo de radionecrosis a los 36 meses.

Décima. El inicio temprano del protocolo de terapia retroviral HAART combinado con GKRS aumenta la supervivencia de los pacientes PCNSL+ con SIDA.

La tesis doctoral encontró un alto índice de efectividad de GKRS al iniciarse terapia HAART en los primeros 30 días de confirmación del diagnóstico de PCNSL.

Presentamos una guía clínica para el tratamiento de PCNSL en SIDA, recomendando el inicio de terapia GKRS/HAART en los primeros 30 días tras el diagnóstico de PCNSL en pacientes VIH+. Dicho protocolo clínico tiene la capacidad de potenciar la terapia de radiocirugía y aumentar la susceptibilidad tumoral de PCNSL al promover tempranamente el aumento de CD4+ circulantes en el SNC.

Undécima. Los niveles de CD4+ son un biomarcador de la susceptibilidad tumoral en PCNSL- SIDA

Aportamos el hallazgo clínico del uso de los niveles de CD4+ como biomarcador de la susceptibilidad tumoral en pacientes PCNSL+/VIH+. La susceptibilidad tumoral a GKRS en pacientes PCNSL+ podrá ser definida a través de la valoración de los niveles sanguíneos de CD4+. Ello permitirá una disminución de la repetición de RM cerebral, lo que reducirá el coste del tratamiento médico a largo plazo y la exposición a los campos magnéticos de la resonancia. El hallazgo positivo del aumento de niveles sanguíneos de CD4+ relacionado con la disminución de tamaño imagenológico tumoral permite el uso de niveles sanguíneos de CD4+ como biomarcador clínico predictor de la eficacia de la GKRS en tumores por PCNSL en SIDA.

Duodécima y última. La presente tesis doctoral presenta un impacto potencial que permite el desarrollo de un estudio clínico aleatorizado para evaluar el impacto de GKRS/MTX vs. GKRS/Nuevas quimioterapias

En el marco de la medicina traslacional y aplicada a la evidencia, la presente tesis doctoral permite la validación de un protocolo neurocientífico aplicado para el tratamiento del tumor cerebral en PCNSL mediante el uso de GKRS. Nuevos estudios propuestos permitirán abordar necesidades significativas en el tratamiento de PCNSL-SIDA y aumentar la probabilidad de éxito de ensayos clínicos aleatorizados. Se concluye que, en un futuro próximo, la terapia de Radiocirugía Gamma Knife como estrategia de primera línea y en combinación con nuevas terapias validadas en cáncer, como la inmunoterapia, puede aumentar la efectividad de los tratamientos y la supervivencia de los pacientes a 36 y 60 meses.

Summary

The best scientist is open to experience and begins with romance - the idea that anything is possible.

-Ray Bradbury

Introduction

Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) is a rare and aggressive malignancy characterized by a yearly incidence of 0.5 cases per 100000 people (Rubenstein et al., 2017) and a prevalence less than 3% of all brain tumors (Ostrom et al., 2013).

PCNSL may present either as a single mass or multifocal and may infiltrate the cortex with extension into the white and/or gray matter (Jahnke et al., 2006). According to the 2017 World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid tumors, PCNSL is a non-Hodgkin diffuse large B-cell lymphoma in over 95% of patients (Rubenstein et al., 2017).

It is typically limited to the CNS (Furst et al., 2019), usually as intra-axial nodules, but can also infiltrate meningeal, periventricular and perivascular spaces. Cases of extra-CNS dissemination are rare (Carnevale et al., 2016).

Diagnosis is usually confirmed with histological analysis of brain tissue obtained with stereotactic biopsy, performed by skilled neurosurgeons (Furst et al., 2019). Untreated lesions have a bad prognosis with a low median survival time, so early diagnosis is of high importance in order to start treatment as soon as possible (Vangipuram et al., 2019).

Standard treatment (ST) consists of different methotrexate-based chemotherapy regimens associated with whole brain radiotherapy (WBRT) (Carnevale et al., 2016). Unfortunately, ST comes with adverse event because of methotrexate needs to be administered at high doses. Especially in elderly (Alvarez-Pinzon et al., 2019), chemotherapy is associated with a certain amount of hematologic complications, including anemia, neutropenia, thrombocytopenia and a higher risk of infection (Vangipuram et al., 2019).

WBRT is burdened by a high incidence of severe neurotoxicity and cognitive decline, with the highest incidence in patients older than 60 years-old of age (Alvarez-Pinzon et al., 2019). For these reasons, researchers are trying to find the best approach combining both targeted-chemotherapy and focal radiotherapy in order to reduce adverse events (Mahale et al., 2019).

Gamma Knife radiosurgery (GKRS), also called stereotactic radiosurgery, is a non-invasive, relatively safe treatment that consists of beams of gamma radiation to target a specific lesion (Schorb et al., 2016). Although the benefits of this treatment are the rapid and successful outcome rate and the improvement in prognosis and quality of life of patients, it is not already approved as standard treatment in PCNSL (Kaulen et al., 2019).

In contrast with WBRT, GKRS delivers radiation mainly to the lesion thus having a lower incidence of neurotoxicity (Mahale et al., 2019).

A recent observational study showed interesting results: no patient treated with GKRS experienced any mental or memory disorder and the association between GKRS and chemotherapy significantly improved the survival rate from 26,8 months to 47,6 months (Alvarez-Pinzon et al., 2019).

Authors concluded that GKRS appears a useful method for the management of primary and relapsed CNSL (Alvarez-Pinzon et al., 2016), because it allows an exceptional local control in a short period and presents a reduced frequency of neurotoxicity and complications (Kaulen et al., 2019).

A particular subset of PCNSL is associated with Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection and Epstein Barr virus (EBV) co-infection (Hernández-Ramírez et al., 2019). This subset has a prevalence around 15% of all PCNSL and is characterized by a very poor outcome with a median survival rate of 10-20 months (13,5 months) and a five-years survival of 20-30% (Grommes et al., 2017).

In such a complex patient, high-dose MTX may induce life-threatening toxicities and comorbidities so a less invasive approach, in order to minimize adverse effects, is needed. A recent case report showed a novel and interesting approach for the treatment of PCNSL related to AIDS with a combination of GKRS and highly active antiretroviral therapy (HAART) (Hernández-Ramírez et al., 2019). The patient reported showed no permanent mental or memory impairment after 36-months of therapy and a complete MRI-remission thus speculating about a potential synergic effect of combination of the two treatments. Of note, the absence of chemotherapy allows to avoid hematologic adverse events that can be extremely dangerous in AIDS-patients (Zhou et al., 2018).

The optimal treatment for PCNSL patients remains a challenge in basic and clinical sciences, currently there is no universally accepted (gold standard) therapeutic approach for patients with newly diagnosed disease (Takashima et al., 2019).

The objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of treatment with radiosurgery by Gamma Knife in primary lymphoma of the central nervous system in immunocompetent patients and in HIV-positive patients and the rate of effectiveness and safety of treatment is studied through HAART combined with radiosurgery.

Methods

Permission was obtained from the ethics committee (IRB) to perform a retrospective and prospective observational clinical research study, using patient cohorts to evaluate the results of patients treated for PCNSL.

The database contains prospectively collected results of patients treated with SRS for recurrent intracranial lesions between 2004-2019.

The study received the approval of the Institutional Review Board of the Larkin Community Hospital (approval #LCH - 022015). This board approved it as a prospective observational study in oncological neuroimmunology of brain tumors and neuroscience.

A single blind and experienced postdoctoral researcher used Research Electronic Data Capture (REDCap) to collect data on eligible patients based on the clinical diagnosis and ICD-9 diagnostic code.

Patients with eligible diagnoses underwent GKRS and / or a chemotherapy protocol with MTX in the same institution.

All the patients were diagnosed with PCNSL by biopsy and a report of the histological pathology of the brain lesion observed in the MRI. Strict criteria of inclusion and exclusion were used.

The primary inclusion criteria were patients who received minimal therapy by means of radiosurgery, methotrexate and HAART retroviral therapy in HIV patients depending on the case.

The presence and size of the tumor, as well as its location, were confirmed by a brain MRI evaluation protocol with advice from neuroradiology.

Primary outcomes were measured by the survival rate, while secondary outcomes were evaluated by the tumor's response to treatment and the reduction in size on MRI and / or computed tomography.

The PCNSL diagnosis date was defined as the date on which the diagnostic tissue was obtained. The recurrence date of the PCNSL was defined as the date on which an experienced neuro-radiologist saw and diagnosed the neuroradiological evidence of new tumors.

Recurrence was defined as a disease that was initially controlled with medication and / or radiotherapy, but then progressed despite treatment, or if new lesions appeared, or both.

The time to progression was measured by radiographic evidence of an increase in contrast of the treated lesion or remote recurrence in brain images.

Post-SRS complications were recorded as two types, temporary neurological complications that improved with medical treatment and permanent complications that did not improve despite medical treatment.

Evaluating the mortality rate and tumor regression was performed by means of a prospective observational cohort design that evaluated the effect of radiosurgery in brain tumors, especially in cases diagnosed with primary lymphoma of the central nervous system and the survival rate of patients with histological diagnosis of PCNSL. Magnetic resonance, medical records review, patient follow-ups, and medical history review were performed.

Reactions were scored according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute and were evaluated from the first treatment until one month after the terminal treatment; delayed neurotoxicity was assessed by clinical examination and Radiological follow-up.

The definition of the tumor response was based on the changes in tumor size of the lesions improved on MRI, which was performed every 3 months and after Radiosurgery, following the modified Response Criteria of the International Collaboration Group PCNSL. The CR was defined as the complete disappearance of all evidence of lymphoma; PR as a reduction of 50% or more in the size of the tumor; PD as an unequivocal growth or 25% more in the size of the tumor or the development of a new lesion; and SD as situations that did not meet any of the above criteria.

In cases with concomitant AIDS, follow-up visits were planned every 3 months during the first year, every 6 months for the next 3 years, and then annually until the relapse or the last follow-up.

<u>Inclusion criteria</u>
Diagnosis of primary central nervous system lymphoma confirmed by Histopathology
Age 18 years or older
ECOG performance less than or equal to 0-4

<u>Exclusion criteria</u>
Previous treatment for CNS lymphoma
Evidence of lymphoma outside the central nervous system
Multidrug-resistant HIV not susceptible to long-term suppression
Clinical history of poor adherence to multiple antiretroviral-viral medications considered sufficient to make effective control of HIV unaffordable.
High-level resistance to more than 1 class of anti-HIV drugs in genotyping and / or phenotyping
Refusal to adhere to HAART
Metastasis or multiple types of cancer

Statistical analysis

The objectives of the statistical analysis were to evaluate the presence of new lesions at the tumor level, progression Free Survival (GSP) and OS. Several secondary endpoints included the evaluation of toxicity at the clinical level, CD4 count and viral load and investigation of the immunophenotypic markers that influence the results.

PFS was defined as the time from diagnosis to recurrence of the disease, progression of the disease or death. OS was defined as the time from diagnosis to death or until the last follow-up. We analyzed the differences between the therapeutic groups in the response rates with the de2 test.

The Mann-Whitney tests were used to compare quantitative and ordinal variables. The Kaplan-Meier method was used for the univariate analysis of survival, with the evaluation of differences using the log-rank test.

Confidence intervals (CI) for survival times were formed, as usual, from the logarithmic transform of the Kaplan-Meier survival estimator (product limit). A multivariate analysis was carried out using the Cox proportional risk model.

All the P values reported were bilateral, and $P < 0.05$ was considered statistically significant. The follow-up was closed for analysis on June 2019. Statistical analyzes were performed with SPSS version 22 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Study Results

Observational study in immunocompetent patients

One hundred and twenty-eight (128) cases of immunocompetent patients were evaluated, in which clinical histories, magnetic resonances and positive histopathological reports for primary central nervous system lymphoma were assessed.

Patients were assessed in the institution through the IRB approved protocol retrospectively from January 2007 to June 2016 and prospectively from June 2016 to June 2019; in which 73 patients treated with chemotherapy (Methotrexate) and 55 treated with Gamma Knife Radiosurgery and Methotrexate were included. In the 128 confirmed cases of PCNSL in immunocompetent patients, all laboratory reports for HIV were confirmed to be negative.

Sixty (60) patients of the Methotrexate group equivalent to (82.1%) were not treated with radiosurgery during the study (By their own decision, loss of follow-up or death). Of the Methotrexate group, 13 patients with a total of (97 tumor lesions) underwent Methotrexate therapy and subsequently (range of 7-16 months) underwent rescue radiosurgery doses (mean of 9.6 months).

Of the 13 patients undergoing rescue radiosurgery, with a total of 97 tumor lesions, ten (10) patients received 2 or more doses of radiosurgery at different times due to reappearance of the lesions. The mean tumor volume was 0.84 cm³ (0.3 - 14.1 cm³)

Diagnostic techniques

In the 128 cases, tomography and brain magnetic resonance imaging were performed as an initial diagnostic technique. In 98 cases the contrast acquisition was intense, of them 71 peripherally (ring collection), and in 27 cases the uptake was moderate.

In the Brain Magnetic Resonance, in T1 sequences, 81 cases were shown as hypointensity, 32 as isointensity and 15 moderate hyperintensity in relation to the gray matter; in T2 sequences, 121 cases presented as hyperintensity and in the remaining 17 the signal was heterogeneous. In all cases the gadolinium uptake was between moderate and intense.

Stereotactic Biopsy

Visual planning for brain surgery is essential in stereotactic surgery. All patients were confirmed by stereotactic biopsy and histopathology.

Clinical Procedure

All patients included in the study received at least six cycles of high doses of methotrexate (4 g / m² as an intravenous infusion for 4 h) on day 1 of a 14-day cycle. Subsequently after clinical stabilization, patients received six cycles of high doses of methotrexate.

The dose of methotrexate was adjusted to creatinine clearance by reducing the dose according to the decrease in the glomerular filtration rate. All patients received three doses of 8 mg of dexamethasone daily for 5 days before and until day 10 of the first cycle of first-line Methotrexate. Supportive therapy included intravenous hydration and folinic acid.

Radiosurgery plan and stereotactic planning

After the biopsy of the tumor lesion, the histological finding was informed and confirmed positive in the histopathology of brain tissue biopsy in all patients. To perform the Gamma knife Radiosurgery procedure, a nuclear magnetic resonance image was first obtained, which serves to obtain volumetry, in addition to stereotactic planning.

For which, a stereotactic frame was placed and then the computed tomography was performed with intravenous contrast with fine cuts of 1 mm. Finally, using the radiosurgery software of the Leksell machine

Tumor control

Histopathological, radiological and clinical data were evaluated retrospectively and prospectively in all patients. The clinical follow-up was performed at one, two, three and four years, magnetic resonance studies were available for 73 patients of the Methotrexate group and 55 patients of the radiosurgery group.

In the first 12 months, 65 patients in the Methotrexate group and 52 patients in the radiosurgery group had a tumor volume decrease greater than 75% ($p = 0.192$). In 18 months after the start of treatment (range 17-21 months), 25 patients in the Methotrexate group did not present new lesions / or increase in old tumor lesions, unlike 40 patients in the radiosurgery group ($p = 0.0023$).

In 36 months of follow-up (Range 27 - 39 months), three (3) patients of the Methotrexate group did not present new tumor lesions, but if growth of base lesions (onset lesions), in the radiosurgery group 37 patients did not present new tumor lesions ($p = 0.00192$).

Survival Rate

The result of the average survival rate from the initial diagnosis was statistically significant between the groups ($p = 0.0029$). Neurological signs and symptoms, magnetic

resonance imaging and neurological disability had an evident clinical improvement between two and six weeks after gamma knife radiosurgery and four to ten weeks after treatment with Methotrexate.

Lesions treated with gamma knife radiosurgery showed a complete response in brain magnetic resonance between three and eight weeks after the treatment of gamma knife radiosurgery (median range: 6.3 weeks) after therapy.

Significant factors that contributed to survival longer than 24 months after radiosurgery treatment were increased in a direct relationship with the marginal dose (odds ratio 6.5, $p = 0.031$, 95% CI (1.4-18, 57)), maximum dose increase (odds ratio 1.54, $p = 0.012$, 95% CI (1.15-2.89)) and maximum dose increase (odds ratio: 1, pretreatment Score Karnofsky (odds ratio 5.13, $p = 0.008$, 95% CI (1.55-85.1)).

Toxicity and side effects

The results of the response to chemotherapy with high doses of Methotrexate as the first line and the associated toxic effects of grade 3–4, by age group are described below.

Response to first-line chemotherapy and associated toxic effects by group.

	Methotrexate (73 Patients)	Methotrexate + Radiosurgery (55 Patients)
Total HIV negative patients studied	73	55
Complete response to 6 months of treatment (CR)	29	44
Partial answer (PR)	12	9
Stable disease (SD)	4	46
Progressive disease (PD)	14	3
Recurrence or new tumors	44	11
He died in initial therapy	6	1
Unknown	5	3
Thrombocytopenia	46	39
Leukopenia	42	37
Infections	29	24
Anemia (Hemoglobin ≤ 11.0)	32	21
Elevation of aminotransferases	14	9
Stomatitis	6	2
Urea or creatinine elevation.	5	1
Altered consciousness	12	7
Peripheral neuropathy	3	1

Dizziness	61	47
Hearing loss (temporary)	1	0

The side effects attributed to gamma knife radiosurgery were entirely mild, described below (headache 18%, vertigo not exceeding 7 days (12% patients), drowsiness (4%); none of the patients had a deterioration related to Radiosurgery treatment.

Results in AIDS patients treated with GKRS alone vs. Radiosurgery/ HAART therapy

Forty-two (42) cases of patients immunocompromised by human immunodeficiency virus were evaluated, in which clinical histories, magnetic resonances and positive histopathological reports for primary central nervous system lymphoma were assessed.

In the 42 confirmed cases, all laboratory data on HIV were reviewed and confirmed with the department of infectology and pathology.

Patients were assessed in the institution through the IRB approved protocol retrospectively from January 2012 to June 2016 and prospectively from June 2016 to June 2019; in which 16 patients treated with radiosurgery and 26 treated with radiosurgery and HAART as early therapy were included.

Characteristics Number of patients (n = 42)

	Radiosurgery (n = 16)	Radiosurgery + HAART (n = 26)	p value
Average age (years)	51 (30–67)	54 (16–69)	0.349
Male	11	17	0.51
Female	5	9	
ECOG	3 (2-4)	3 (2-4)	0.901
High LDH	9	13	0.879
CSF protein elevated	12	19	0.59
Multiple tumors	14	23	0.37
Medium - Lymphocytes			
CD4 200 Cel mm3	131 mm3	123 mm3	0.73
Viral Load> 55,000	16	24	0.96

The age and the CD4 count in the initial diagnosis of PCNSL did not correlate with survival and were not prognostic indicators based on the analysis of this doctoral thesis. In the evaluation of the series of 26 patients with PCNSL associated with HIV-AIDS treated with HAART.

In the first 15 days after the diagnosis of PCNSL and the early onset of HAART therapy the blood HIV load decreased by 40% (25% - 52%) in the first 30 days and was associated with longer survival compared to the group who was not treated with early HAART therapy (<3 months after diagnosis of PCNSL) (39.7 months (HAART / GKRS) vs. 31.2 months (GKRS); $p = 0.0051$). Tumor progression (as opposed to complications associated with HIV) dictated patient survival.

The average survival of HIV-AIDS patients treated with radiosurgery was 34.1 months (range, 7-41 months). The mean survival in the radiosurgery group with HAART therapy was 39.7 (range, 24-49 months) ($p = 0.0059$).

There was a clinical trend towards improvement in the Karnofsky scale in patients of the GKRS + HAART group (Figure 8). In seven patients (7) treated with radiosurgery, HAART therapy was chosen after 12 months of treatment with radiosurgery (7 cases). Of these patients, 2 had complete clinical remission and 5 died due to symptoms secondary to the disease.

Discussion

In the treatment of PCNSL, open surgery is not playing a major role because of the multifocal and infiltrative nature of this tumor that could lead to massive and irreversible neurological impairment (Pentsova et al., 2014).

Early diagnosis represents a pivotal role and stereotactic biopsy is the recommended procedure to provide suitable samples to expert pathologists (Cai et al., 2019). Actual approach to treatment of PCNSL includes an induction and a consolidation phase (Carnevale et al., 2016).

Induction consists of polychemotherapy containing methotrexate (MTX) delivered at specific doses (Gupta et al., 2017). Consolidation therapy consists of WBRT targeting the whole brain, the first 2 cervical segments of the spinal cord, and the eyes (Franchino et al., 2018). This kind of consolidation approach comes with high risk of severe neurotoxicity (25-35% with a related mortality of 30%) affecting long-term benefit especially in elderly patients (Carnevale et al., 2016).

Researchers are trying to find a less invasive approach that could offer both high success rate and limited adverse effects like neurocognitive weakness (Schaff et al., 2018), neurotoxicity (Ferreri et al., 2017), and brain atrophy (Gupta et al., 2017).

Attention is focused on GKRS, a new treatment providing targeted radiation with high efficacy and limited neurotoxicity (Lynch et al., 2019). In the palliative setting for patients with relapsed or refractory PCNSL, it showed a good clinical response with a better overall survival and local control, even in elderly patients (Patil et al., 2017). Of interest, in this study no patient presented cognitive impairment or neurotoxicity thus supporting the good tolerability of GKRS approach.

Complete brain radiotherapy was the historical standard of care before the widespread use of radiosurgery (Borgelt et al., 1980). However, the main concern with complete brain radiotherapy, particularly in young patients and / or with a more favorable prognosis, is the negative impact on neurocognitive function and quality of life.

Cognitive function data is difficult to collect beyond five years, and baseline deterioration often occurs in the presence of new tumor lesions.

For example, an imaging study with a median follow-up of 6.25 years after WBRT showed a significant impact on the rate of cerebral atrophy (Sanghera et al., 2010), and several observational clinical studies have reported short-term results comparing the Complete brain radiotherapy with radiosurgery.

In this doctoral thesis we report a cohort in the Methotrexate group of 14 immunocompetent patients were diagnosed with progressive disease, after 12 months of starting treatment. Nine (9) of the patients who resorted despite an initial response to MTX-based chemotherapy were challenged with a radiosurgery-based rescue regimen.

Compared to other treatments available for recurrent PCNSL, two (2) of these patients achieved favorable long-term results, had no recurrence 24 months after treatment with radiosurgery, three patients only had 1 rescue dose due to radiosurgery and died from disease progression.

Four patients continue in medical evaluation every 3 months and prophylactic treatment with Methotrexate, suggesting that the chemo sensitivity to MTX was maintained despite prior exposure to the drug and the addition of radiosurgery is clinically safe and allows control of tumor lesions to be associated with methotrexate. It is important to note that an acceptable toxicity profile was observed, without significant side effects.

With this study, we are showing that early treatment of HIV-infection with HAART in patient with PCNSL leads to a significant increase in median survival. Our results agree with various studies in which HAART was identified as an independent factor in overall survival. This is supported by pathophysiology: HAART can restore the immune system's ability and thus the patient itself is able to suppress EBV viral load that strongly correlates with B-cell immortalization.

The addition of combination antiretroviral therapy to radiosurgery showed a correlation with long-term survival among patients with CD4 <100 thanks to CD4+ reconstitution. This approach was well tolerated and resulted longer progression-free survival than other treatments. To date, most current national comprehensive cancer network guidelines recommend the use of high-dose MTX-based chemotherapy combined or not with WBRT as initial treatment in PCNSL.

This approach showed a similar term survival outcome to those obtained in primary CNS lymphoma among HIVt patients. Moreover, in literature there are some case report of complete resolution treating patients with HAART alone. Conjunction therapy between HAART and lenalidomide in an MTX-resistant patient showed a successful complete regression and durable remission of AIDS-related primary CNS lymphoma. Radiosurgery and Methotrexate in immunocompetent patient's vs Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

In the study of the doctoral thesis, the results were evaluated in immunocompetent patients as immunodeficient, as well as the mortality rate and complications. Due to the multiple complications in AIDS, the use of Methotrexate has decreased for patients with a low or

reserved prognosis (Brandsma et al., 2018), so it was not recommended in this doctoral thesis in patients diagnosed with AIDS at the time of PCNSL diagnostic confirmation.

The results of this doctoral study showed a high rate of effectiveness of radiosurgery in AIDS at the start of treatment with Gamma Knife radiosurgery consecutively at the beginning of HAART therapy early, indicating a directly proportional connection between the level of CD4 and tumor susceptibility to radiosurgery.

Timely treatment with radiosurgery in the 1st month of diagnosis allowed the decrease of neurological symptoms at 3 months of treatment and without the side effects of conventional radiotherapy and complete brain radiotherapy. In all immunocompetent patients treated with radiosurgery, a higher 36-month survival rate was found in the results compared to that published by (Ahn et al., 2017) and (Furst et al., 2019).

In the clinical study of the doctoral thesis, no definitive side effects or symptomatic radiation lesions were observed in the group of patients analyzed. In immunocompetent patients, retrospective and prospective follow-up data, the Kaplan-Meier analysis for local tumor control showed a control of 46.6% in the Methotrexate group and 86.6% in the radiosurgery group at 24 months of treatment. Moreover, our results are showing a significant increase in mean survival in patients treated with HAART and radiosurgery.

Technical developments and advantages of radiosurgery

Gamma knife radiosurgery has proven to be an effective therapeutic modality for the treatment of brain tumors, solitary and multiple smaller brain metastases (Kondziolka et al., 2015) due to its reduced invasion and its ability to attack surgically inaccessible lesions and achieve local tumor control (Kondziolka., 2019).

As discussed above, according to the available evidence, there is a tendency to move away from WBRT and towards the use of radiosurgery for different types of tumor lesions and multiple metastases (Lunsford., 2016). With modern dedicated radiosurgery platforms, such as Gamma Knife (Alvarez-Pinzon et al., 2019), it is possible to treat multiple brain lesions routinely in a single session (Ramakrishna et al., 2019). The early and appropriate use of this technology will help meet the need for new gold therapies in PCNSL.

Gamma Knife radiosurgery is increasingly recognized as a valuable treatment option in the treatment of patients with brain injuries. Improvements in the control of systemic disease combined with the recognition of the toxicity of WBRT have led radiosurgery to be considered a standard of care in patients with 1–3 metastases (Cordeiro et al., 2019).

The technical developments in the planning have allowed to administer treatments to a greater number of tumor lesions in a single session. Patients with PCNSL should be managed in collaboration by neuroscience centers with experience in Gamma knife radiosurgery, neurosurgery and specialized imaging.

In the clinical study, each patient was assessed by a group of specialists in neuroscience and oncology, developing an observational protocol to measure the efficacy rate of current gold standard treatment and radiosurgery (Alvarez-Pinzon et al., 2016).

In the observed results, the recurrence rate and new tumor lesions in HIV immunocompromised patients were analyzed, where it was found that initiating HAART therapy and radiosurgery with Gamma Knife in the first month of definitive diagnosis, demonstrated a low recurrence rate and increased susceptibility to radiosurgery when HAART therapy was used early. Similarly, the prevention of cancers associated with HIV immunodeficiency is an important benefit found since the creation of the HAART protocol.

It is important to highlight that PCNSL in AIDS was presented mainly in young adult and contemporary adult patients whose survival time benefits substantially from the results of this doctoral thesis where a possibly curative therapy by means of Gamma Knife Radiosurgery and early HAART therapy could be the solution for the control and possible remission of primary central nervous system lymphoma at 36 months of treatment according to the data found.

CD4 + lymphocytes as predictors of the clinical outcome in PCNSL in AIDS

The ratio of CD4 + lymphocyte cells and PCNSL tumor lesions in AIDS throughout the study was found in an increased prevalence of new T2 white lesions in 18 patients where HAART therapy was initiated late (> 6 months) or when 2 medications were medicated.

A new important finding is that the diagnosis of CD4 <200UI in the 3rd month after radiosurgery is strongly associated with the recurrence of tumor lesions and new lesions, which causes death in this patient population.

Previous studies by (Uldrick et al., 2015), showed prior opportunistic infections as a poor prognostic factor in this population, probably due to the combination of opportunistic infections with CNS manifestations with other common opportunistic infections or not including patients with CNS infections, but in no study, to our knowledge, CD4 + lymphocyte levels were reported as predictors of the clinical outcome in the PCNSL.

Current study limitations

One limitation of the study is incomplete data on the initiation of treatment factors in patients with HIV, and the impossibility of evaluating any additional HIV-related treatment that could enhance the results and comorbidities of these patients in the long term.

It is not clear whether radiosurgery improves the quality of life in patients with long-term AIDS-PCNSL > 5 years and if the addition of other chemotherapeutic agents improves survival in AIDS-PCNSL.

These questions should ideally be evaluated in prospective randomized studies.

Conclusions

The results obtained in this doctoral thesis and its discussion against previous studies have allowed us to reach the following conclusions:

First. Gamma Knife Radiosurgery is a non-invasive, accurate, safe and useful technology in the treatment of multiple types of malignant brain lesions.

The Gamma knife radiosurgery is clinically recommended as a new effective first-line treatment modality for PCNSL in immunocompetent patients and in patients with AIDS.

Second. Gamma Knife Radiosurgery allows the decrease of the appearance of new tumor lesions and their recurrence.

The study of more than 100 patients' cases with a variety of brain tumor lesions secondary to primary central nervous system lymphoma, allowed to demonstrate those clinical results of obvious interest.

We confirm a clear decrease in the mortality rate of this type of brain cancer within 36 months after treatment with radiosurgery and methotrexate in immunocompetent patients. The

doctoral study showed a mortality rate of less than 40% 36 months after diagnosis in immunocompetent patients.

Third. Gamma Knife Radiosurgery produces a powerful imaging reduction (MRI) of brain tumor lesions in immunocompetent patients, especially when treated with methotrexate in the first 30 days after the diagnosis of PCNSL.

The findings found in the study of translational medicine in neurosciences demonstrate high imaging decrease in the size of tumor lesions. In particular, immunocompetent patients medicated early (first 30 days after diagnosis) with methotrexate and GKRS.

Patients have an imaging remission of tumor size greater than 50% in the first in the first 12 months after the start of treatment.

Fourth. The use of Gamma Knife Radiosurgery as a gold therapy for the treatment of multiple tumor lesions caused by PCNSL in a single session is validated.

The use of GKRS is expanding throughout the Americas and Europe, as well as worldwide. We demonstrate in this doctoral thesis the feasibility of its use for the treatment of multiple (more than 12 brain tumor lesions) in a single session of the radiosurgery plan.

This finding when applied in clinical practice offers a new opportunity for increased survival in advanced patients, who due to their clinical condition cannot access invasive interventions, but who can be treated clinically with GKRS as general anesthesia is not required, especially those patients with AIDS.

Fifth. Gamma Knife Radiosurgery improves clinical progression within 6 months of treatment and does not produce side effects similar to WBRT.

In the populations studied in the doctoral thesis, radiosurgery with Gamma Knife generated a favorable clinical progression in all individuals who received treatment. In particular, it allowed the growth of brain tumors greater than 1.0 mm. in diameter and substantially decreased the symptoms associated with endocranial hypertension by brain masses.

A significant decrease in the volume of cancer lesions was demonstrated after 3, 6 and 12 months of treatment after GKRS. The incidence of radio necrosis was less than 5% in patients treated with GKRS for PCNSL, a much lower risk compared to WBRT where, according to the literature evaluated, radio necrosis can be expected in up to 60% of treated cases.

Sixth. The quality of life increased in patients with PCNSL when treated with GKRS.

The use of Gamma Knife radiosurgery in PCNSL diagnosed de novo significantly increased the quality of life as assessed at 12, 24 and 36 months after treatment. Compared to alternative treatments such as WBRT, the quality of life is preserved and tends to increase after 6 months of treatment, as it is a minimally invasive therapy and has very low risks of neurocognitive symptoms in the medium term.

From a point of functional translational medicine, GKRS produces early relief of CNS symptoms and other hyperactive nerve dysfunctions caused by brain tumors in PCNSL.

Seventh. First-line treatment in PCNSL using GKRS, compared to WBRT, has superior clinical effectiveness and minimal cognitive decline in patients with PCNSL.

In the present doctoral thesis, we do not observe a cognitive decline in PCNSL + immunocompetent patients treated with GKRS at 36 months of treatment. It is also found that the use of GKRS increases the life expectancy to 70% in immunocompetent patients to 36 months after diagnosis when receiving treatment with GKRS and methotrexate compared to WBRT.

In comparison, in current studies, patients treated with WBRT had 5-year survival rates below 20%.

Eighth. Our results configure a new clinical protocol based on translational medicine and validated for the treatment of PCNSL in the immunocompetent population.

This doctoral thesis validates a new clinical protocol recommendation, by combining Gamma Knife Radiosurgery with methotrexate in the treatment of primary de novo central nervous system lymphoma.

We verify that the GKRS / MTX protocol is more effective and shows results superior to 36 months of diagnosis compared to methotrexate monotherapy. WBRT is not recommended in PCNSL because it produces high rates of cognitive decline in the medium term and is less effective compared to GKRS / MTX.

Ninth. The clinical guideline raised increases the survival rate in PCNSL brain cancer in patients with AIDS

After the analysis of the results of the doctoral thesis, we conclude that HIV + patients will be able to increase their life expectancy to 60% after 36 months of diagnosis when GKRS / HAART therapy is used as the first line of medical treatment.

Patients may be treated for multiple tumor lesions in a single session of GKRS, with a very low risk of radio necrosis at 36 months.

Tenth. Early-onset of the HAART retroviral therapy protocol combined with GKRS increases the survival of PCNSL + patients with AIDS.

The doctoral thesis found a high rate of effectiveness of GKRS at the beginning of HAART therapy in the first 30 days of confirmation of the diagnosis of PCNSL. We present a clinical guide for the treatment of PCNSL in AIDS, recommending the start of GKRS / HAART therapy in the first 30 days after the diagnosis of PCNSL in HIV + patients.

This clinical protocol has the capacity to enhance radiosurgery therapy and increase the tumor susceptibility of PCNSL by promoting early the increase of circulating CD4 + in the CNS.

Eleventh. CD4 + levels are a biomarker of tumor susceptibility in PCNSL-AIDS.

We report the clinical finding of the use of CD4 + levels as a biomarker of tumor susceptibility in PCNSL + / HIV + patients. Tumor susceptibility to GKRS in PCNSL + patients can be defined through the assessment of blood levels of CD4 +.

It will allow a decrease in brain MRI repetition, which will reduce the cost of long-term medical treatment and exposure to magnetic resonance fields. The positive finding of increased

blood levels of CD4 + related to the decrease in tumor imaging allows the use of blood levels of CD4 + as a clinical biomarker predictive of the efficacy of GKRS in PCNSL tumors in AIDS.

Twelfth and last. This doctoral thesis presents a potential impact that allows the development of a randomized clinical study to assess the impact of GKRS / MTX vs. GKRS / New Chemotherapies.

Within the framework of translational medicine and applied to evidence, this doctoral thesis allows the validation of neuroscientific protocol applied for the treatment of brain tumors in PCNSL through the use of GKRS.

New proposed studies will address significant needs in the treatment of PCNSL-AIDS and increase the probability of success of randomized clinical trials. It is concluded that, in the near future, Gamma Knife Radiosurgery therapy as a first-line strategy and in combination with new validated therapies in cancer, such as immunotherapy, can increase the effectiveness of treatments and the survival of patients to 36 and 60 months

Bibliografía

- Achenbach, C. J., Cole, S. R., Kitahata, M. M., Casper, C., Willig, J. H., Mugavero, M. J., Saag, M. S. (2011) Mortality after cancer diagnosis in HIV-infected individuals treated with antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, 25(5), 691–700.
- Ahn, Y., Ahn, H. J., Yoon, D. H., Hong, J. Y., Yoo, C., Kim, S., Suh, C. (2017) Primary central nervous system lymphoma: a new prognostic model for patients with diffuse large B-cell histology. *Blood Research*, 52(4), 285–292.
- Alatríste-Martínez, S., Moreno-Jiménez, S., Gutiérrez-Aceves, G. A., Suárez-Campos, J. J., García-Garduño, O. A., Rosas-Cabral, A., Celis-López, M. Á. (2019) Linear Accelerator-Based Radiosurgery of Grade I Intracranial Meningiomas. *World Neurosurgery*: X, 3, 100027.
- Alessandro, L., Pastor-Rueda, J.M., Villalonga, J.F., Bruno, V.A., Carpani, F., Blaquier, J.B., Tognarelli, S., Varela, F.J., Muggeri, A. (2017) Retrospective study of 48 cases of primary central nervous system lymphoma. *Medicina, (B Aires)*. 77(1), 17-23.
- Alongi, F., Giaj-Levra, N., Sciascia, S., Fozza, A., Fersino, S., Fiorentino, A., Mazzola, R., Ricchetti, F., Buglione, M., Buonfrate, D., Roccatello, D., Ricardi, U., Bisoffi, Z. (2017) Radiotherapy in patients with HIV: current issues and review of the literature. *Lancet Oncology*18(7), e379-e393.
- Alvarez-Pinzon, A.M., Valerio, J.E., Swedberg, H.N., Elwasila, S.M., Wolf, A., Alonso Pena, J.R. (2019) Highly Active Antiretroviral Therapy and Gamma Knife Radiosurgery for the Treatment of AIDS-Related Primary Central Nervous System Lymphoma: A Case Report. *World Neurosurgery*. pii: S1878-8750(19), 30054-3.

- Alvarez-Pinzon, A.M., Valerio, J.E., Beatriz, E., Lakhani, Alan, S., Coy, Wolf, A. (2017) A case of chemotherapy-resistant intestinal-type sinonasal adenocarcinoma treated by gamma knife radiosurgery, *Interdisciplinary Neurosurgery* (10), 135-137.
- Alvarez-Pinzon, A. M., Wolf, A. L., Swedberg, H., Coy, S. R., Valerio, J. E. (2016) Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): Analysis of Treatment by Gamma Knife Radiosurgery and Chemotherapy in a Prospective, Observational Study. *Cureus*, 8(7), e697
- Alvarez-Pinzon, A.M., Wolf, A.L., Swedberg, H.N., Barkley, K.A., Cucalon, J., Curia, L., Valerio, J.E. (2017) Comparison of Percutaneous Retrogasserian Balloon Compression and Gamma Knife Radiosurgery for the Treatment of Trigeminal Neuralgia in Multiple Sclerosis. *World Neurosurgery*. (97), 590-594.
- Andrade, H. B., Shinotsuka, C. R., da Silva, I., Donini, C. S., Yeh Li, H., De-Carvalho, F. B., Miguel-Japiassu, A. (2017) Highly active antiretroviral therapy for critically ill HIV patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12(10), e0186968.
- Appelboom, G., Detappe, A., LoPresti, M., Kunjachan, S., Mitrasinovic, S., Goldman, S., Tillement, O. (2016) Stereotactic modulation of blood-brain barrier permeability to enhance drug delivery. *Neuro-oncology*, 18(12), 1601–1609.
- Baehring, J.M. (2019) Prognostic markers for immunodeficiency-associated primary central nervous system lymphoma. *Journal of Neurooncology* 144(1),107-115
- Berghoff A.S., Kiesel B., Widhalm G., Rajky O., Ricken G., Wöhrer A., Oberndorfer F., Dieckmann K., Filipits M., Marosi C. (2014) IB-02 Role of tumor infiltrating lymphocytes and PDL1 expression in glioblastoma (GBM) and brain metastases (BM): Comparative analysis. *Neuro Oncology*. 16(Suppl. 5), v107.

- Berretta, M., Caraglia, M., Martellotta, F., Zappavigna, S., Lombardi, A., Fierro, C., Di Francia, R. (2016) Drug-Drug Interactions Based on Pharmacogenetic Profile between Highly Active Antiretroviral Therapy and Antiblastic Chemotherapy in Cancer Patients with HIV Infection. *Frontiers in Pharmacology*, (7), 71.
- Borgelt, B., Gelber, R., Kramer, S., Brady, L.W., Chang, C.H., Davis, L.W., Perez, C.A., Hendrickson, F.R. (1980) The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *International Journal of Radiation Oncology Biol Phys*. 6(1), 1-9.
- Brandsma, D., Bromberg, J.E.C. (2018) Primary CNS lymphoma in HIV infection. *Handbuch of Clinical Neurology*. (152), 177-186.
- Brandsma, I., Fleuren, E., Williamson, C. T., Lord, C. J. (2017) Directing the use of DDR kinase inhibitors in cancer treatment. *Expert opinion on investigational drugs*, 26(12), 1341–1355.
- Breen, E.C., Hussain, S.K., Magpantay, L., Jacobson, L.P., Detels, R., Rabkin, C.S., Kaslow, R.A., Variakojis, D., Bream, J.H., Rinaldo, C.R., Ambinder, R.F., Martinez-Maza, O. (2011) B-cellstimulatory cytokines and markers of immune activation are elevated several years prior to the diagnosis of systemic AIDS-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers Preview* 20(7),1303-1314.
- Brown, J. M., Carlson, D. J., Brenner, D. J. (2014) The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 88(2), 254–262.
- Brown, P. D., Ballman, K. V., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., Carrero, X. W., Whitton, A. C., Roberge, D. (2017) Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole

brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(8), 1049–1060.

- Bullis, C.L., Maldonado-Perez, A., Bowden, S.G., Yaghi, N., Munger, D., Wood, M.D., Ambady, P., Neuwelt, E.A., Han, S.J. (2019) Diagnostic impact of preoperative corticosteroids in primary central nervous system lymphoma. *Journal of Clinical Neuroscience* pii. S0967-5868 (19), 31550-4.
- Cai, Q., Fang, Y., Young, K. H. (2019) Primary Central Nervous System Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Advances in Treatment. *Translational Oncology* 12(3), 523–538.
- Carnevale, J., Rubenstein, J. L. (2016) The Challenge of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Hematology/oncology clinics of North América*, 30(6), 1293–1316.
- Cheng, G., Zhang, J. (2019) Imaging features (CT, MRI, MRS, and PET/CT) of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Neurological Sciences* 40(3), 535–542.
- Chiavazza, C., Pellerino, A., Ferrio, F., Cistaro, A., Soffietti, R., Rudà, R. (2018) Primary CNS Lymphomas: Challenges in Diagnosis and Monitoring. *BioMed research international*, 3606970.
- Chong, I., Ostrom, Q., Khan, B., Dandachi, D., Garg, N., Kotrotsou, A., Colen, R., Morón, F. (2019) Whole Tumor Histogram Analysis Using DW MRI in Primary Central Nervous System Lymphoma Correlates with Tumor Biomarkers and Outcome. *Cancers Basel*, (10), 8-11.

- Cloney, M. B., Sonabend, A. M., Yun, J., Yang, J., Iwamoto, F., Singh, S., McKhann, G. (2017) The safety of resection for primary central nervous system lymphoma: a single institution retrospective analysis. *Journal of Neuro-oncology*, 132(1), 189–197.
- Cobert, J., Hochberg, E., Woldenberg, N., Hochberg, F. (2010) Monotherapy with methotrexate for primary central nervous lymphoma has single agent activity in the absence of radiotherapy: a single institution cohort. *Journal of Neuro-oncology*, 98(3), 385–393.
- Conklin, H. M., Ogg, R. J., Ashford, J. M., Scoggins, M. A., Zou, P., Clark, K. N., Zhang, H. (2015) Computerized Cognitive Training for Amelioration of Cognitive Late Effects Among Childhood Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33(33), 3894–3902.
- Cordeiro, D., Xu, Z., Shepard, M., Sheehan, D., Li, C., Sheehan, J. (2019) Gamma Knife radiosurgery for brain metastases from small-cell lung cancer: Institutional experience over more than a decade and review of the literature. *Journal of Radiosurgery and SBRT*, 6(1), 35–43.
- Correa, D. D., Shi, W., Abrey, L. E., Deangelis, L. M., Omuro, A. M., Deutsch, M. B., Thaler, H. T. (2012) Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro-Oncology*, 14(1), 101–108.
- De Angelis, M. L., Francescangeli, F., La Torre, F., Zeuner, A. (2019) Stem Cell Plasticity and Dormancy in the Development of Cancer Therapy Resistance. *Frontiers in Oncology*, (9), 626.

- Deng L., Liang H., Burnette B., Beckett M.T., Darga T., Weichselbaum R.R., Fu Y.X. (2014) Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *Journal of Clinical Investigations*, 124, 687–695.
- Deutsch, M. B., Mendez, M. F. (2015) Neurocognitive features distinguishing primary central nervous system lymphoma from other possible causes of rapidly progressive dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 28(1), 1–10.
- Deepak Khuntia, J.H., Suh, W.T. (2007) Stereotactic irradiation: Linear accelerator and gamma knife. *Clinical Radiation Oncology*. 2nd Ed. Philadelphia, PA, Elsevier, 331–343.
- Ferreri, A. (2017) Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, (1), 565–577.
- Ferreri, A.J., Illerhaus, G. (2016) The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood*, 31, 127-142.
- Fisicaro, R. A., Jost, E., Shaw, K., Brennan, N. P., Peck, K. K., & Holodny, A. I. (2016) Cortical Plasticity in the Setting of Brain Tumors. *Topics in magnetic resonance imaging*, 25(1), 25–30.
- Franchino, F., Rudà, R., Soffietti, R. (2018) Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Frontiers in Oncology*, 8, 161.
- Fu, V.X., Verheul, J.B., Beute, G.N., Kunst, P.M., Mulder, J.S., Hanssens, E.J.(2018) Retreatment of vestibular schwannoma with Gamma Knife radiosurgery: clinical outcome, tumor control, and review of literature. *Journal of Neurosurgery*, 129,137-145.

- Furst, T., Hoffman, H., Chin, L.S. (2019) All-cause and tumor-specific mortality trends in elderly primary central nervous system lymphoma (PCNSL) patients: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *Journal of Neurosurgery* Sci.doi:10.23736/S0390-5616.19.04785-4.
- Gaidano, G., Carbone, A., Dalla-Favera, R. (1998) Pathogenesis of AIDS-related lymphomas: molecular and histogenetic heterogeneity. *The American Journal of Pathology*, 152(3), 623–630.
- Ghinda, C. D., Duffau, H. (2017) Network Plasticity and Intraoperative Mapping for Personalized Multimodal Management of Diffuse Low-Grade Gliomas. *Frontiers in Surgery*, 4, 3.
- Goncalves, P. H., Montezuma-Rusca, J. M., Yarchoan, R., Uldrick, T. S. (2016). Cancer prevention in HIV-infected populations. *Seminars in Oncology*, 43(1), 173–188.
- Gonzalez-Aguilar, A., Houillier, C., Soussain, C., Hoang-Xuan, K. (2011) Management of primary central nervous system lymphoma. *Revue Neurologique (Paris)*. 167(10), 721-728.
- Grommes, C., Pastore, A., Palaskas, N., Tang, S. S., Campos, C., Schartz, D., Mellinghoff, I. K. (2017) Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Discovery*, 7(9), 1018–1029.
- Grommes, C., Tang, S. S., Wolfe, J., Kaley, T. J., Daras, M., Pentsova, E. I., Mellinghoff, I. K. (2019) Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. *Blood*, 133(5), 436–445.

- Gupta, N. K., Nolan, A., Omuro, A., Reid, E. G., Wang, C. C., Mannis, G., Rubenstein, J. L. (2017) Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Neuro-oncology*, 19(1), 99–108.
- Han, X., Ji, Y., Ouyang, M., Zhu, T., Zhou, D. (2017) Efficacy and safety of HD-MTX based systemic chemotherapy regimens: retrospective study of induction therapy for primary central nervous system lymphoma in Chinese. *Scientific Reports*, 7(1), 17053.
- Hernández-Ramírez, R.U., Qin, L., Lin, H., Leyden, W., Neugebauer, R.S., Althoff, K.N., Achenbach, C.J., Hessol, N.A., D'Souza, G., Gebo, K.A., Gill, M.J., Grover, S., Horberg, M.A., Li, J., Mathews, W.C., Mayor, A.M., Park, L.S., Rabkin, C.S., Salters, K., Justice, A.C., Moore, R.D., Engels, E.A., Silverberg, M.J., Dubrow, R. (2019) Association of immunosuppression and HIV viraemia with non-Hodgkin lymphoma risk overall and by subtype in people living with HIV in Canada and the USA: a multicentre cohort study. *Lancet HIV*. 6(4), e240-e249.
- Hoang-Xuan, K., Bessell, E., Bromberg, J., Hottinger, A.F., Preusser, M., Rudà, R., Schlegel, U., Siegal, T., Soussain, C., Abacioglu, U., Cassoux, N., Deckert, M., Dirven, C.M., Ferreri, A.J., Graus, F., Henriksson, R., Herrlinger, U., Taphoorn, M., Soffietti, R., Weller, M. (2015) Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncology* 16(7), e322-332.
- Housni, A., Boujraf, S., Alami, B., Benzagmout, M., Maaroufi, M. (2018) Assessment of Primary Brain Lymphoma Using Multimodal Magnetic Resonance Imaging and Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Asian Journal of neurosurgery*, 13(4), 1205–1208.

- Jahnke, K., Thiel, E., Martus, P., Herrlinger, U., Weller, M., Fischer, L., Korfel, A. (2006) Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors. *Journal of Neurooncology* 80(2),159-65
- Kaulen, L.D., Galluzzo, D., Hui, P., Barbiero, F., Karschnia, P., Huttner, A., Fulbright, R., Baehring, J.M. (2019) Prognostic markers for immunodeficiency-associated primary central nervous system lymphoma. *Journal of Neurooncology*, 144(1),107-115.
- Kenai, H., Yamashita, M., Nakamura, T., Asano, T., Momii, Y., Nagatomi, H. (2006) Gamma Knifesurgery for primary central nervous system lymphoma: usefulness as palliative local tumor control. *Journal of Neurosurgery*. (105), Suppl,133-138.
- Kishimoto, W., Nishikori, M., Arima, H., Miyoshi, H., Sasaki, Y., Kitawaki, T.,Takaori-Kondo, A. (2016) Expression of Tim-1 in primary CNS lymphoma. *Cancer Medicine*, 5(11), 3235–3245.
- Kohutek, A., Yamada, Y., Chan, T. A., Brennan, C. W., Tabar, V., Gutin, P. H., Beal, K. (2015) Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Journal of Neuro-oncology*, 125(1), 149–156.
- Kondziolka, D. (2019) Current and novel practice of stereotactic radiosurgery. *Journal of Neurosurgery*, 130(6),1789-1798.
- Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Niranjan, A., Lunsford, L. D. (2012) Trends and importance of radiosurgery for the development of functional neurosurgery. *Surgical Neurology International*, 3(Suppl 1), S3–S9.
- Kondziolka, D., Shin, S. M., Brunswick, A., Kim, I., Silverman, J. S. (2015). The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro-oncology*, 17(1), 29–44.

- Korfel, A., Schlegel, U., Johnson, D. R., Kaufmann, T. J., Giannini, C., Hirose, T. (2017) Case-based review: primary central nervous system lymphoma. *Neuro-oncology practice*, 4(1), 46–59.
- Kreher, S., Jöhrens, K., Strehlow, F., Martus, P., Borowiec, K., Radke, J., Korfel, A. (2015) Prognostic impact of B-cell lymphoma 6 in primary CNS lymphoma. *Neuro-oncology*, 17(7), 1016–1021.
- Kreisl, T.N., Panageas, K.S., Elkin, E.B., Deangelis, L.M., Abrey, L.E. (2008) Treatment patterns and prognosis in patients with human immunodeficiency virus and primary central System lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 49(9), 1710-1716.
- Kumar, G. G., Mahadevan, A., Guruprasad, A. S., Kovoor, J. M., Satishchandra, P., Nath, A., Shankar, S. K. (2010) Eccentric target sign in cerebral toxoplasmosis: neuropathological correlate to the imaging feature. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(6), 1469–1472.
- Lawrie, T. A., Evans, J., Gillespie, D., Erridge, S., Vale, L., Kernohan, A., Grant, R. (2018) Long-term side effects of radiotherapy, with or without chemotherapy, for glioma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(6), CD013047.
- Leksell L. (1951) The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 102,316–319.
- Lin, C. H., Yang, C. F., Yang, H. C., Fay, L. Y., Yeh, C. M., Kuan, A. S., Liu, C. J. (2019) Risk Prediction for Early Mortality in Patients with Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma. *Journal of Cancer*, 10(17), 3958–3966.
- Lindquist C, Steiner L. (1996) Radiosurgery for tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. *Neurosurgery*. 2nd ed. Nueva York: McGraw-Hill; pp. 1887–1907.

- Lynch, M. (2019) Preservation of cognitive function following whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: Complications, treatments, and the emerging role of memantine. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 25(3), 657-662.
- Liu, J., Sun, X. F., Qian, J., Bai, X. Y., Zhu, H., Cui, Q. U., Liu, Y. B. (2015) Immunochemotherapy for primary central nervous system lymphoma with rituximab, methotrexate, cytarabine and dexamethasone: Retrospective analysis of 18 cases. *Molecular and Clinical Oncology*, 3(4), 949–953.
- Liu, J., Wang, Y., Liu, Y., Liu, Z., Cui, Q., Ji, N., Liu, Y. (2017) Immunohistochemical profile and prognostic significance in primary central nervous system lymphoma: Analysis of 89 cases. *Oncology Letters*, 14(5), 5505–5512.
- Löw, S., Han, C. H., Batchelor, T. T. (2018) Primary central nervous system lymphoma. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 11, 1756286418793562.
- Lunsford, L. D. (2016) Commentary on effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1-3 brain metastases by Brown et al. *JAMA* 2016;316,401-9. *Surgical Neurology International*, 7, 90.
- Mahadevan, A., Ramalingaiah, A. H., Parthasarathy, S., Nath, A., Ranga, U., Krishna, S. S. (2013) Neuropathological correlate of the "concentric target sign" in MRI of HIV-associated cerebral toxoplasmosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38(2), 488–495.
- Mahadevan, A., Rao, C. R., Shanmugham, M., Shankar, S. K. (2015) Primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma in the immunocompetent:

Immunophenotypic subtypes and Epstein-Barr virus association. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 6(1), 8–14.

- Mahajan, A., Ahmed, S., McAleer, M. F., Weinberg, J. S., Li, J., Brown, P., Rao, G. (2017) Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(8), 1040–1048.
- Mahale, P., Herr, M.M., Engels, E.A., Pfeiffer, R.M., Shiels, M.S. (2019) Autoimmune conditions and primary central nervous system lymphoma risk among older adults. *British Journal of Haematology*, doi: 10.1111/bjh.16222.
- Mahale, P., Shiels, M. S., Lynch, C. F., Engels, E. A. (2018) Incidence and outcomes of primary central nervous system lymphoma in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 18(2), 453–461.
- Makale, M. T., McDonald, C. R., Hattangadi-Gluth, J. A., Kesari, S. (2017) Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nature Reviews Neurology*, 13(1), 52–64.
- Malikova, H. (2019) Primary central nervous system lymphoma: is whole-body CT and FDG PET/CT for initial imaging reasonable? *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 9(9), 1615–1618.
- Malikova, H., Koubska, E., Weichet, J., Klener, J., Rulseh, A., Liscak, R., Vojtech, Z. (2016) Can morphological MRI differentiate between primary central nervous system lymphoma and glioblastoma? *Cancer imaging*, 16(1), 40.
- Mateos-Aparicio, P., Rodríguez-Moreno, A. (2019) The Impact of Studying Brain Plasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 66.

- Martinella, A., Lanzafame, M., Bonometti, M.A., Gajofatto, A., Concia, E., Vento, S., Monaco, S., Ferrari, S. (2015) Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. *Journal of Neurology*, 262(5),1317-27.
- McTyre, E., Helis, C. A., Farris, M., Wilkins, L., Sloan, D., Hinson, W. H., Chan, M. D. (2017) Emerging Indications for Fractionated Gamma Knife Radiosurgery. *Neurosurgery*, 80(2), 210–216.
- Mendez, J. S., Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Kruchko, C., DeAngelis, L. M., Barnholtz-Sloan, J. S., Grommes, C. (2018) The elderly left behind-changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. *Neuro-oncology*, 20(5), 687–694.
- Menon, M. P., Nicolae, A., Meeker, H., Raffeld, M., Xi, L., Jegalian, A. G., Jaffe, E. S. (2015) Primary CNS T-cell Lymphomas: A Clinical, Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Analysis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 39(12), 1719–1729.
- Miller, B., Sirotkin, I., Martinez, C. (2019) Review of Radiologic Considerations in an Immunocompetent Patient with Primary Central Nervous System Lymphoma. *Federal practitioner: for the health care professionals of the VA, DoD, and PHS*, 36(Suppl 5), S51–S53.
- Mitrasinovic, S., Zhang, M., Appelboom, G., Sussman, E., Moore, J.M., Hancock, S.L., Adler, J.R., Kondziolka, D., Steinberg, G.K., Chang, S.D. (2019) Milestones in stereotactic radiosurgery for the central nervous system. *Journal of Clinical Neuroscience*, 59,12-19

- Mondello, P., Mian, M., Bertoni, F. (2019) Primary central nervous system lymphoma: Novel precision therapies. *Critical Reviews in Oncology and Hematology*, 141,139-145.
- Morris, P. G., Correa, D. D., Yahalom, J., Raizer, J. J., Schiff, D., Grant, B., Omuro, A. (2013) Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *Journal of Clinical Oncology*, 31(31), 3971–3979.
- Moulignier, A., Lamirel, C., Picard, H. (2017) Long-term AIDS-related PCNSL outcomes with HD-MTX and combined antiretroviral therapy. *Neurology* 89(8),796–804
- Mulazzani, M., Huber, M., Borchard, S., Langer, S., Angele, B., Schuh, E., Von Baumgarten, L. (2019) APRIL and BAFF: novel biomarkers for central nervous system lymphoma. *Journal of Hematology Oncology*. 12(1), 102.
- Nagano, M., Ayaki, T., Koita, N., Kitano, T., Nishikori, M., Goda, N., Takahashi, R. (2019) Recurrent Epstein-Barr Virus-positive (EBV+) Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) in a Patient with Clinical Features of Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids (CLIPPERS). *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 58(6), 849–854.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) disponible en web: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Acceso en diciembre 22, 2019).
- Nicolato, A., Gerosa, M.A., Foroni, R., Piovan, E., Zampieri, P.G., Pasoli, A., Giri, M.G., Iuzzolino, P., Ghimenton, C., Luzzati, R. (1995) Gamma Knife radiosurgery in

AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Stereotactical and Functional Neurosurgery*, 64, (Suppl 1),42-55.

- Niranjan, A., Kano, H., Monaco, E.A., Lunsford, L.D. (2019) Salvage Leksell Stereotactic Radiosurgery for Malignant Gliomas. *Progress in Neurological Surgery*, 34,191-199.
- Norden, A.D., Drappatz, J., Wen, P.Y., Claus, E.B. (2011) Survival among patients with primary central nervous system lymphoma, 1973-2004. *Journal of Neurooncology*, 101(3),487-93.
- Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Farah, P., Ondracek, A., Chen, Y., Wolinsky, Y., Barnholtz-Sloan, J. S. (2013) CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncology*, 15 Suppl 2(Suppl 2), ii1–ii56.
- Partovi, S., Karimi, S., Lyo, J. K., Esmaeili, A., Tan, J., Deangelis, L. M. (2014) Multimodality imaging of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *British Journal of Radiology*, 87(1036), 20130684.
- Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F., Dempsey R.J., Mohiuddin M., Kryscio R.J., Markesbery W.R., Foon K.A., Young B. (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*. 4;280(17):1485-9.
- Patil, C. G., Pricola, K., Sarmiento, J. M., Garg, S. K., Bryant, A., Black, K. L. (2017) Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD006121.

- Pentsova, E., Deangelis, L. M., Omuro, A. (2014) Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. *Journal of Neuro-oncology*, 117(1), 161–165.
- Ponzoni, M., Berger, F., Chassagne-Clement, C., Tinguely, M., Jouvet, A., Ferreri, A.J., Dell'Oro, S., Terreni, M.R., Doglioni, C., Weis, J., Cerati, M., Milani, M., Iuzzolino, P., Motta, T., Carbone, A., Pedrinis, E., Sanchez, J., Blay, J.Y., Reni, M., Conconi, A., Bertoni, F., Zucca, E., Cavalli, F., Borisch, B. (2007) International Extranodal Lymphoma Study Group. Reactive perivascular T-cell infiltrate predicts survival in primary central nervous system B-cell lymphomas. *British Journal of Haematology*, 138(3), 316–323.
- Ponzoni, M., Issa, S., Batchelor, T. T., Rubenstein, J. L. (2014) Beyond high-dose methotrexate and brain radiotherapy: novel targets and agents for primary CNS lymphoma. *Annals of Oncology*, 25(2), 316–322.
- Qian, L., Tomuleasa, C., Florian, I. A., Shen, J., Florian, I. S., Zdrengeha, M., Dima, D. (2017) Advances in the treatment of newly diagnosed primary central nervous system lymphomas. *Blood Research*, 52(3), 159–166.
- Raju, S.S., Niranjana, A., Monaco, E.A. III., Flickinger, J.C., Lunsford, L.D. (2017) Stereotactic Radiosurgery for Intractable Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Retrospective Analysis. *Stereotactical and Functional Neurosurgery*, 95(5):291-297.
- Ramakrishna, R., Formenti, S. (2019) Radiosurgery and Immunotherapy in the Treatment of Brain Metastases. *World Neurosurgery*, 130, 615-622.

- Rangarajan, K., Das, C. J., Kumar, A., Gupta, A. K. (2014). MRI in central nervous system infections: A simplified patterned approach. *World Journal of Radiology*, 6(9), 716–725.
- Rubenstein, J. L. (2017) Biology of CNS lymphoma and the potential of novel agents. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2017(1), 556–564.
- Sadik, Z., Hanssens, P., Verheul, J. B., Beute, G. N., Te Lie, S., Leenstra, S., Ardon, H. (2018) Gamma knife radiosurgery for recurrent gliomas. *Journal of Neuro-oncology*, 140(3), 615–622
- Sanghera, P., Gardner, S.L., Scora, D., Davey, P. (2010) Early expansion of the intracranial CSF volume after palliative whole-brain radiotherapy: Results of a longitudinal CT segmentation analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*, 76,1171–1176.
- Schaff, L. R., Grommes, C. (2018) Updates on Primary Central Nervous System Lymphoma. *Current Oncology Reports*, 20(2), 11.
- Schmitt, A.M., Herbrand, A.K., Fox, C.P., Bakunina, K., Bromberg, J.E.C., Cwynarski, K., Doorduijn, J.K., Ferreri, A.J.M., Illerhaus, G., Issa, S., Schorb, E., Zucca, E., Hemkens, L.G., Schandelmaier, S., Kasenda, B. (2019) Rituximab in primary central nervous system lymphoma-A systematic review and meta-analysis. *Hematology Oncology*, 37(5), 548-557.
- Schüttrumpf, L. H., Niyazi, M., Nachbichler, S. B., Manapov, F., Jansen, N., Siefert, A., Belka, C. (2014) Prognostic factors for survival and radiation necrosis after stereotactic

radiosurgery alone or in combination with whole brain radiation therapy for 1-3 cerebral metastases. *Radiation Oncology* (London, England), 9, 105.

- Schwartz, L. H., Litière, S., de Vries, E., Ford, R., Gwyther, S., Mandrekar, S., Seymour, L. (2016) RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *European Journal of Cancer* (Oxford, England,1990), 62,132–137.
- Schorb, E., Finke, J., Ferreri, A. J., Ihorst, G., Mikesch, K., Kasenda, B., Illerhaus, G. (2016) High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma--a randomized phase III trial (MATRix). *BMC cancer*, 16, 282.
- Scott, S.B. (2010) Emergency department management of hematologic and oncologic complications in the patient infected with HIV. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 28(2), 325-333.
- Shapey, J., Vos, S. B., Vercauteren, T., Bradford, R., Saeed, S. R., Bisdas, S., Ourselin, S. (2019). Clinical Applications for Diffusion MRI and Tractography of Cranial Nerves Within the Posterior Fossa: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 23.
- Sheehan, J. P., Yen, C. P., Lee, C. C., Loeffler, J. S. (2014) Cranial stereotactic radiosurgery: current status of the initial paradigm shifter. *Journal of Clinical Oncology*, 32(26), 2836–2846.
- Shiao, S.L., Coussens, L.M. (2010) The tumor-immune microenvironment and response to radiation therapy. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 15(4),411–421.

- Shiels, M. S., Pfeiffer, R. M., Besson, C., Clarke, C. A., Morton, L. M., Nogueira, L., Engels, E. A. (2016) Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *British Journal of Haematology*, 174(3), 417–424.
- Shin, S. M., Silverman, J. S., Bowden, G., Mathieu, D., Yang, H. C., Lee, C. C., Kondziolka, D. (2017) Relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma radiosurgery: Report of the International Gamma Knife Research Foundation. *Journal of Radiosurgery and SBRT*, 4(4), 247–253.
- Shinde, A., Akhavan, D., Sedrak, M., Glaser, S., Amini, A. (2019) Shifting paradigms: whole brain radiation therapy versus stereotactic radiosurgery for brain metastases. *CNS Oncology*, 8(1), CNS27.
- Shyam babu, C., Satishchandra, P., Mahadevan, A., Pillai Shibu, V., Ravishankar, S., Sidappa, N., Shankar, S. K. (2013) Usefulness of stereotactic biopsy and neuroimaging in management of HIV-1 Clade C associated focal brain lesions with special focus on cerebral toxoplasmosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(7), 995–1002.
- Sierpowska, J., Gabarrós, A., Fernández-Coello, A., Camins, À., Castañer, S., Juncadella, M., Rodríguez-Fornells, A. (2019) White-matter pathways and semantic processing: intrasurgical and lesion-symptom mapping evidence. *NeuroImage. Clinical*, 22, 101704.
- Sinclair, G., Benmakhlouf, H., Brigui, M., Maeurer, M., Dodoo, E. (2018) The concept of rapid rescue radiosurgery in the acute management of critically located brain metastases: A retrospective short-term outcome analysis. *Surgical Neurology International*, 9, 218.

- Sinclair, G., Benmakhlouf, H., Martin, H., Maeurer, M., Dodoo, E. (2019) Adaptive hypofractionated gamma knife radiosurgery in the acute management of brainstem metastases. *Surgical Neurology International*, 10, 14.
- Smart, D. (2017) Radiation Toxicity in the Central Nervous System: Mechanisms and Strategies for Injury Reduction. *Seminars in Radiation Oncology*, 27(4), 332–339.
- Soussain, C., Choquet, S., Blonski, M., Leclercq, D., Houillier, C., Rezai, K., Bijou, F., Houot, R., Boyle, E., Gressin, R., Nicolas-Virelizier, E., Barrie, M., Moluçon-Chabrot, C., Lelez, M.L., Clavert, A., Coisy, S., Leruez, S., Touitou, V., Cassoux, N., Daniau, M., Ghesquières, H., Hoang-Xuan, K. (2019) Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. *European Journal of Cancer*, 117, 121-130.
- Stone, J. B., DeAngelis, L. M. (2016) Cancer-treatment-induced neurotoxicity--focus on newer treatments. *Nature reviews. Clinical oncology*, 13(2), 92–105.
- Swinnen, L. J., O'Neill, A., Imus, P. H., Gujar, S., Schiff, D., Kleinberg, L. R., Grossman, S. A. (2017) Phase II study of rituximab given in conjunction with standard chemotherapy in primary central nervous system lymphoma (PCNSL): a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E1F05). *Oncotarget*, 9(1), 766–773.
- Takashima, Y., Kawaguchi, A., Sato, R., Yoshida, K., Hayano, A., Homma, J., Fukai, J., Iwadate, Y., Kajiwar, K., Ishizawa, S., Hondoh, H., Nakano, M., Ogawa, S., Tashiro, K., Yamanaka, R. (2019) Differential expression of individual transcript variants of PD-

1 and PD-L2 genes on Th-1/Th-2 status is guaranteed for prognosis prediction in PCNSL. *Scientific Reports*, 9(1), 10004.

- Thiel, E., Korfel, A., Martus, P., Kanz, L., Griesinger, F., Rauch, M., Röth, A., Hertenstein, B., Von-Toll, T., Hundsberger, T., Mergenthaler, H.G., Leithäuser, M., Birnbaum, T., Fischer, L., Jahnke, K., Herrlinger, U., Plasswilm, L., Nägele, T., Pietsch, T., Bamberg, M., Weller, M. (2010) High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncology*, 11(11), 1036-47.
- Tomé, W. A., Gökhan, Ş., Brodin, N. P., Gulinello, M. E., Heard, J., Mehler, M. F., Guha, C. (2015) A mouse model replicating hippocampal sparing cranial irradiation in humans: A tool for identifying new strategies to limit neurocognitive decline. *Scientific Reports*, 5, 14384.
- Uldrick, T. S., Pipkin, S., Scheer, S., Hessol, N. A. (2014) Factors associated with survival among patients with AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *AIDS (London, England)*, 28(3), 397–405.
- Van Westrhenen, A., Smidt, L., Seute, T., Nierkens, S., Stork, A., Minnema, M. C., Snijders, T. J. (2018) Diagnostic markers for CNS lymphoma in blood and cerebrospinal fluid: a systematic review. *British Journal of Haematology*, 182(3), 384–403.
- Vangipuram, R., Tying, S.K. (2019) AIDS-Associated Malignancies. *Cancer Treatment Research*, 177, 1-21.
- Vase, M.Ø., Ludvigsen, M., Bendix, K., Hamilton-Dutoit, S., Mller, M.B., Pedersen, C., Pedersen, G., Obel, N., Larsen, C.S., d'Amore, F., Honoré, B. (2016) Proteomic

profiling opretreatment serum from HIV-infected patients identifies candidate markers predictive of lymphoma development. *AIDS*, 30(12),1889-98.

- Wang, Y., Cheung, D.S., Chan, C.C. (2017) Primary vitreoretinal lymphoma (PVRL): report of a case and update of literature from 1942 to 2016. *Annals of Eye Science*, 2. pii: 32.
- Wang, C. C., Carnevale, J., Rubenstein, J. L. (2014). Progress in central nervous system lymphomas. *British Journal of Haematology*, 166(3), 311–325.
- Weller, M., Martus, P., Roth, P., Thiel, E., Korfel, A., German PCNSL Study Group (2012). Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro-oncology*, 14(12),1481–1484.
- Wilke, C., Grosshans, D., Duman, J., Brown, P., Li, J. (2018) Radiation-induced cognitive toxicity: pathophysiology and interventions to reduce toxicity in adults. *Neuro-oncology*, 20(5), 597–607.
- Wingrove, E., Liu, Z. Z., Patel, K. D., Arnal-Estapé, A., Cai, W. L., Melnick, M. A., Nguyen, D. X. (2019) Transcriptomic Hallmarks of Tumor Plasticity and Stromal Interactions in Brain Metastasis. *Cell Reports*, 27(4), 1277–1292.
- Wolff, M. J., Giganti, M. J., Cortes, C. P., Cahn, P., Grinsztejn, B., Pape, J. W., (2017) Caribbean, Central and South America Network for HIV Epidemiology. A decade of HAART in Latin America: Long term outcomes among the first wave of HIV patients to receive combination therapy. *PLOS ONE*, 12(6), e0179769.
- Wong, S.F., Gan, H.K., Cher, L. (2012) A single centre study of the treatment of relapsed primary central nervous system lymphoma (PCNSL) with single agent temozolomide. *Journal of Clinical Neuroscience*, 19(11),1501-1505.

- Xu, A. Y., Bhatnagar, J., Bednarz, G., Flickinger, J., Arai, Y., Vacsulka, J., Huq, M. S. (2017) Failure modes and effects analysis (FMEA) for Gamma Knife radiosurgery. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 18(6), 152–168.
- Xu, A. Y., Bhatnagar, J., Bednarz, G., Novotny, J., Jr, Flickinger, J., Lunsford, L. D., Huq, M. S. (2016) Two-year experience with the commercial Gamma Knife Check software. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(4), 95–105.
- Yamamoto, M., Serizawa, T., Shuto, T., Akabane, A., Higuchi, Y., Kawagishi, J., Yamanaka, K., Sato, Y., Jokura, H., Yomo, S. (2014) Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): A multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncology*, 15, 387–395.
- Yang, K., Wang, S., Cheng, Y., Tian, Y., Hou, J. (2019) Role of miRNA-21 in the diagnosis and prediction of treatment efficacy of primary central nervous system lymphoma. *Oncology Letters*, 17(3), 3475–3481.
- Yang, X., Zhang, X., Wang, H., Liu, S., Jin, W., Li, Y., Liu, H. (2019) Comparative study on different therapies on patients with primary central nervous system lymphoma. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(3), 595–599.
- Yuan, B., Fang, Y., Han, Z., Song, L., He, Y., Bi, Y. (2017) Brain hubs in lesion models: Predicting functional network topology with lesion patterns in patients. *Scientific Reports*, 7(1), 17908.
- Yun, J., Yang, J., Cloney, M., Mehta, A., Singh, S., Iwamoto, F. M., Sonabend, A. M. (2017) Assessing the Safety of Craniotomy for Resection of Primary Central Nervous System Lymphoma: A Nationwide Inpatient Sample Analysis. *Frontiers in Neurology*, 8, 478.

- Zhang, D., Zhou, W., Lam, T. T., Weng, C., Bronk, L., Ma, D., Grosshans, D. R. (2018) Radiation induces age-dependent deficits in cortical synaptic plasticity. *Neuro-oncology*, 20(9), 1207–1214.
- Zhou, Y., Liu, W., Xu, Z., Zhu, H., Xiao, D., Su, W., Zhong, M. (2018) Analysis of Genomic Alteration in Primary Central Nervous System Lymphoma and the Expression of Some Related Genes. *Neoplasia (New York, N.Y.)*. 20(10), 1059–1069.

Raref N.