



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

**ESTUDIO CLÍNICO Y GENÉTICO DEL LINFOMA DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL PRIMARIO**

**CLINICAL AND GENETIC STUDY OF PRIMARY CENTRAL
NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA**

ALUMNO: LUIS BLANCO TAPIA

TUTORA: DRA. NORMA CARMEN GUTIÉRREZ GUTIÉRREZ

COTUTOR: DR. ALEJANDRO MARTÍN GARCÍA-SANCHO

FACULTAD DE MEDICINA · GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO ACADÉMICO 2022-2023

A mis padres, por su apoyo incondicional durante todos estos años.

*A Norma y a Cristina, por su ayuda, tiempo y disposición desde que comenzó
este trabajo.*

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT	6
3. INTRODUCCIÓN	8
a. Definición.....	8
b. Epidemiología.....	8
c. Diagnóstico.....	9
d. Histopatología y biología molecular	11
e. Pronóstico	12
f. Tratamiento.....	14
4. JUSTIFICACIÓN	16
5. OBJETIVOS	17
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
a. Pacientes.....	18
b. Estudio de mutaciones mediante secuenciación del ADN	18
c. Análisis estadístico	18
d. Consideraciones éticas.....	19
7. RESULTADOS	20
a. Características de los pacientes	20
b. Características de la enfermedad	21
c. Tratamiento y respuesta.....	24
d. Análisis de supervivencia.....	29
8. DISCUSIÓN	34
9. CONCLUSIONES	38
10. BIBLIOGRAFÍA.....	39
11. ANEXOS.....	43
ANEXO 1 - VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO	43
ANEXO 2 – DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS.....	¡Error! Marcador no definido.
ANEXO 3 – COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD .	¡Error! Marcador no definido.

ABREVIATURAS

ABC o no GCB: célula B activada o no centro germinal
BHE: barrera hematoencefálica
β2M: beta-2 microglobulina
CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
CEIm: Comité Ético de Investigación con medicamentos
EE: enfermedad estable
EP: enfermedad en progresión
GB: ganglios basales
GCB: célula B del centro germinal
Ig: inmunoglobulinas
HD-MTX: dosis altas de metotrexato
KPS: Karnofsky performance score
LDCBG: linfoma difuso de células B grandes.
LCR: líquido cefalorraquídeo
LDH: lactato deshidrogenasa
LNH: linfoma no Hodgkin
LSNCP: linfoma difuso de células B grandes del sistema nervioso central primario
LSNCS: LNH sistémico con afectación secundaria del sistema nervioso central
MSKCC: escala pronóstica del Memorial Sloan Kettering Cancer Center
RC: respuesta completa
RM: resonancia magnética nuclear
RP: respuesta parcial
SG: supervivencia global
SNC: sistema nervioso central
TE: tronco encefálico
TPHA: trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo
TTP: tiempo hasta la progresión

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el linfoma del sistema nervioso central primario (LSNCP) es una variante extraganglionar del linfoma no Hodgkin que representa el 4% de las neoplasias primarias del SNC intracraneales y hasta un 6% de los linfomas extranodales. Aunque se ha asociado con diferentes formas de inmunosupresión, en la actualidad, la incidencia está aumentando en individuos inmunocompetentes, especialmente en los de mayor edad. La presentación clínica varía según la región del SNC afectada. Ante la sospecha de un LSNCP es fundamental realizar un diagnóstico histológico completo, y descartar la presencia de linfoma a otros niveles. La RM cerebral es la técnica de imagen recomendada para establecer el diagnóstico de sospecha y llevar a cabo el seguimiento de la enfermedad. El diagnóstico de confirmación es anatomopatológico, a partir de la muestra obtenida mediante biopsia estereotáctica. Según los marcados inmunohistoquímicos la mayor parte de los LSNCP son de tipo célula B activada (ABC). Los estudios de secuenciación del ADN han identificado que el LSNCP tiene un perfil de mutaciones somáticas propio. Una de las mutaciones más frecuente es la del gen *MYD88*. A pesar de que en los últimos años se ha prolongado la supervivencia de estos pacientes, el pronóstico de la enfermedad sigue siendo muy desfavorable. El tratamiento varía en función de la edad y las comorbilidades del paciente, de manera que solo los pacientes menores de 65-70 años y con buen estado general se beneficiarán de esquemas quimioterápicos intensivos que son los que consiguen mejores resultados.

OBJETIVOS: describir las características clínicas de una serie de pacientes diagnosticados de LSNCP y analizar las mutaciones somáticas y translocaciones cromosómicas presentes en las muestras de tejido tumoral de los pacientes. Con todo ello, analizar el impacto de las variables clínicas y genéticas en la respuesta terapéutica y el pronóstico de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS: se ha llevado a cabo un estudio descriptivo retrospectivo a partir de una cohorte de 46 pacientes diagnosticados de LSNCP en el CAUSA y el Belfast Health and Social Care Trust. Se han estudiado diferentes variables clínicas y genéticas (mutaciones somáticas y translocaciones cromosómicas). El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el programa *SPSS Statistics versión 26*.

RESULTADOS: la edad mediana de la muestra fue de 67 años con una incidencia prácticamente igual entre sexos (51% mujeres y 49% varones). La mayor parte de los pacientes (35%) tenían un ECOG 3 y más de la mitad (57%) pertenecían a la clase 2 de la escala pronóstica de la MSKCC. El estudio histológico y de inmunohistoquímica estableció que la totalidad eran linfomas difusos de células B grandes (LDCBG), expresando en el 94% de los casos marcadores de subtipo ABC. En la RM cerebral, la mitad presentaron una única lesión y la otra mitad afectación multifocal. La localización más frecuente (97%) fue el parénquima cerebral y dentro de él las regiones periventriculares (68%) seguidas por el lóbulo frontal (44%). El gen más frecuentemente mutado en nuestra serie fue *MYD88* (25 pacientes) y la translocación más recurrente, la t(3;14) (6 pacientes). El 74% de los pacientes recibió un tratamiento quimioterápico intensivo y en 10 se consiguió consolidar la respuesta mediante un trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (TPHA). Las recaídas llegaron a producirse en el 62% de los pacientes que habían alcanzado algún grado de respuesta con el tratamiento de primera línea. La supervivencia global (SG) a 5 años fue del 27,5% y la mediana de tiempo hasta la progresión (TTP) de los pacientes tratados fue de 15 meses.

CONCLUSIONES: El LSNCP es una enfermedad poco frecuente, predominante en personas de edad avanzada y asociada a mal pronóstico. Los genes más frecuentemente mutados fueron *MYD88*, *KMT2D* y *CD79B*. No se encontraron asociaciones entre las alteraciones genéticas y la supervivencia de los pacientes. Los pacientes que alcanzaron mejores respuestas terapéuticas tras el tratamiento de primera línea tuvieron supervivencias más prolongadas. El tratamiento de consolidación con un TPHA se asoció a una mejoría significativa de la SG.

Palabras clave: *linfoma del sistema nervioso central primario; pronóstico; mutaciones somáticas; supervivencia global.*

2. ABSTRACT

INTRODUCTION: Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is an extranodal variant of non-Hodgkin lymphoma that accounts for 4% of primary intracranial CNS neoplasms and up to 6% of extranodal lymphomas. Although it has been associated with different forms of immunosuppression, the incidence is currently increasing in immunocompetent individuals, especially in the elderly. The clinical presentation varies depending on the region of the CNS affected. When a PCNSL is suspected, it is essential to carry out a complete histological diagnosis and rule out the presence of lymphoma at other levels. Brain MRI is the recommended imaging technique to establish a potential diagnosis of PCNSL and carry out the follow-up of the disease. Confirmation diagnosis is pathological, based on the sample obtained by stereotactic biopsy. According to immunohistochemistry markers, most PCNSL have a phenotype of active B cell (ABC). DNA sequencing studies have shown that PCNSL exhibits a particular profile of somatic mutations. One of the most frequent mutations is that of the *MYD88* gene. Even though the survival of these patients has been improved in recent years, the prognosis of the disease remains very unfavorable. Treatment varies depending on the age and comorbidities of the patient, so that only patients under 65-70 years of age and in good general condition benefit from intensive chemotherapy schemes, which are the ones that achieve the best results.

OBJECTIVES: to describe the clinical characteristics of a series of patients diagnosed with PCNSL and to analyze the somatic mutations and chromosomal translocations present in the tumor tissue samples of the patients. Finally, to study the impact of clinical and genetic variables on the therapeutic response and prognosis of patients.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective descriptive study was carried out on a cohort of 46 patients diagnosed with PCNSL at CAUSA and the Belfast Health and Social Care Trust. Different clinical and genetic variables (somatic mutations and chromosomal translocations) have been studied. The statistical analysis has been carried out with the program *SPSS Statistics version 26*.

RESULTS: the median age of the sample was 67 years with an incidence very similar between the genders (51% women and 49% men). Most of the patients (35%) had an ECOG score of 3 and more than half (57%) belonged to class 2 of the MSKCC prognostic

scale. The histological and immunohistochemical study established that all the cases were diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), expressing phenotypic markers of ABC subtype in 94% of the cases. In brain MRI, half of the patient presented a single lesion and the other half multifocal involvement. The most frequent location (97%) was the brain parenchyma and, within this, the periventricular regions (68%) followed by the frontal lobe (44%). The most frequently mutated gene in our series was *MYD88* (25 patients) and the most recurrent translocation was t(3;14) (6 patients). Intensive chemotherapy treatment was given to 74% of the patients and in 10 patients the response was consolidated by autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT). Relapses occurred in 62% of the patients who had achieved some degree of response with first-line treatment. The 5-year overall survival (OS) was 27.5% and the median time to progression (TTP) for treated patients was 15 months.

CONCLUSIONS: PCNSL is a rare disease associated with a poor prognosis, that has a higher incidence in elderly people. The most frequently mutated genes were *MYD88*, *KMT2D* and *CD79B*. No associations were found between genetic alterations and patient survival. Patients who achieved better therapeutic responses after first-line treatment had longer survivals. Consolidation treatment with a ASCT was associated with a significant improvement in OS.

Keywords: *primary central nervous system lymphoma; prognosis; somatic mutations; overall survival.*

3. INTRODUCCIÓN

a. Definición

El linfoma difuso de células B grandes del sistema nervioso central primario (LSNCP) es una variante extraganglionar del linfoma no Hodgkin (LNH) que asienta en el parénquima cerebral, leptomeninges, líquido cefalorraquídeo (LCR), médula espinal o a nivel ocular, sin evidencia de afectación sistémica.

Hay que distinguirlo del LNH sistémico con afectación secundaria del sistema nervioso central (LSNCS) de manera concomitante. Aunque en el LSNCS predomina la afectación del parénquima cerebral (en torno a un 60%), en un porcentaje no desdeñable (cerca del 40%) asienta en las leptomeninges, a diferencia del LSNCP en el que esta localización no supera el 20%.¹⁻³

b. Epidemiología

El LSNCP representa aproximadamente el 4% de las neoplasias primarias del sistema nervioso central (SNC) intracraneales y el 4-6% de los linfomas extranodales.⁴ La inmunodeficiencia, tanto congénita como adquirida [especialmente, pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y receptores de trasplante de órgano sólido], es el único factor de riesgo establecido para este linfoma.^{5,6} Recientes estudios hablan de una asociación entre LSNCP y algunas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico o la miastenia *gravis* debido al tratamiento con inmunosupresores.⁷

La incidencia ha aumentado en Estados Unidos de 0,1 a 0,5 casos por cada 100.000 habitantes/año en el periodo entre 1975 y 2017, y es notablemente más alta en los grupos de mayor edad, llegando a ser de 4,3 casos por cada 100.000 habitantes/año en la franja de edad de 70 a 79 años.^{4,8} La mediana de edad en el momento del diagnóstico en pacientes inmunocompetentes es de 63 años con una ligera incidencia superior en hombres respecto a mujeres.⁷ La inmunosupresión se ha asociado a una aparición más precoz de la enfermedad.^{9,10}

c. Diagnóstico

La presentación clínica varía en función de la localización tumoral. Los pacientes pueden presentar un cuadro caracterizado por déficits neurológicos focales (hasta en un 70%), cambios en el comportamiento (32-43%), y síntomas de elevación de la presión intracraneal como cefalea, náuseas y vómitos en un 33%. Los LSNCP suelen asentar en estructuras cerebrales profundas, por lo que las convulsiones aparecen en un porcentaje pequeño de pacientes (11-14%).¹¹ Aproximadamente un 20% de los pacientes presentan afectación leptomenígea que suele detectarse al analizar el LCR. La afectación de la médula espinal, algo realmente atípico, se manifiesta de forma diferente dependiendo del nivel de la infiltración por el linfoma.¹² Si el ojo es el único órgano afectado, se habla de linfoma primario intraocular o vítreo-retiniano. Generalmente, se presenta como una uveítis bilateral típicamente posterior. Los pacientes refieren inicialmente dolor, visión borrosa, miodesopsias y disminución de la agudeza visual. Hasta un 85% de los pacientes que al inicio solo tienen afectación ocular, presentarán en el curso de la enfermedad afectación cerebral.¹³ A diferencia de los linfomas con afectación ganglionar, es infrecuente la presencia de síntomas B, tales como pérdida de peso, sudoración nocturna o fiebre.¹

Ante la sospecha diagnóstica de LSNCP, la resonancia magnética cerebral (RM) holocraneal con y sin contraste (gadolinio) es la prueba de imagen de elección, gracias a su mayor resolución en comparación con otras técnicas radiológicas.¹⁻³ El hallazgo más frecuente (65% de los casos) es una masa lesional solitaria intracraneal que puede asentar en hemisferios, ganglios basales, cuerpo calloso o áreas periventriculares.¹⁴ La Figura 1 recoge las características más importantes de las lesiones de LSNCP en las diferentes secuencias. En secuencias más especiales como la de difusión, podemos encontrar restricción de la misma dentro de las lesiones malignas.^{2,3}

El diagnóstico definitivo se establece mediante confirmación anatomopatológica. Lo ideal es obtener muestra tisular mediante biopsia estereotáctica. Si existe afectación ocular, se intentará realizar una vitrectomía. Si no es posible obtener muestras de este tipo, se podría recurrir al análisis del LCR obtenido mediante punción lumbar o al aspirado de humor vítreo si se localiza a nivel ocular, lo que en algunos casos permite visualizar células malignas; si bien en la actualidad, se obtiene más rendimiento de la

detección de mutaciones propias de este linfoma mediante técnicas de secuenciación de nueva generación del ADN.^{2,3}

El tratamiento con corticoides debe posponerse, salvo urgencia hasta la realización de la biopsia. Los corticoides son linfotóxicos y su administración podría conllevar la resolución completa de las lesiones, lo que implicaría un retraso diagnóstico. Si es necesario administrarlos, debemos programar la biopsia en las primeras 24 - 48 horas posteriores a la primera dosis de corticoide. Por esta razón, el LSNCP es conocido como el *tumor fantasma*.^{15,16}

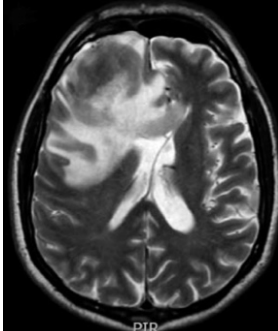
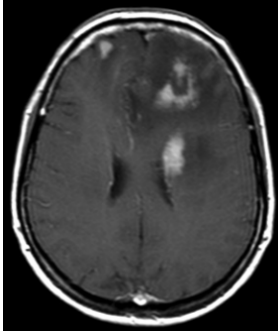
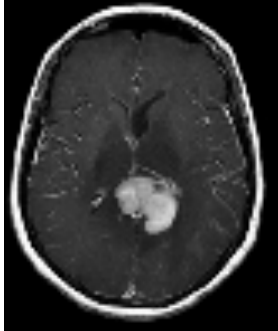
	<u>Secuencia T2 axial:</u> lesión intraaxial expansivo-infiltrante en lóbulo frontal derecho que distorsiona el sistema ventricular con desplazamiento de las estructuras de línea media hacia la izquierda.
	<u>Secuencia T1 axial postcontraste paramagnético intravenoso:</u> afectación tumoral múltiple con edema perilesional.
	<u>Secuencia T1 axial postcontraste paramagnético intravenoso:</u> lesión intraaxial centrada en el esplenio del cuerpo calloso, con afectación de la sustancia blanca periventricular, que presenta realce más o menos homogéneo.

Figura 1. Hallazgos más relevantes en la RM cerebral de los pacientes con LSNCP.

Una vez confirmado el diagnóstico anatomopatológico se debe realizar un diagnóstico de extensión para averiguar si están afectados otros niveles del SNC, y para descartar la presencia de lesiones linfomatosas en otras localizaciones del organismo. En hasta un 8% de los pacientes diagnosticados inicialmente de LSNCP, se encuentra

evidencia de enfermedad sistémica cuando se completa la estadificación, lo que excluye el diagnóstico de LSNCP.¹² La Figura 2 y la Tabla 1 recogen las pruebas que deben realizarse ante un paciente diagnosticado de LSNCP.²

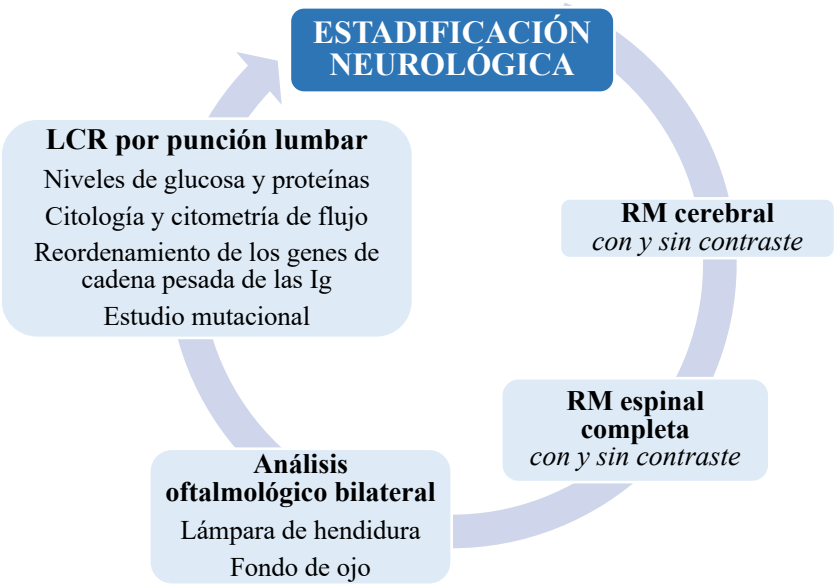


Figura 2. Pruebas complementarias para la estadificación neurológica del LSNCP.

Tabla 1. Estudios complementarios para descartar afectación sistémica en pacientes con LSNCP.

ESTADIFICACIÓN SISTÉMICA	
Anamnesis	Edad + estado general
Exploración física	
Serología	VIH + Hepatitis B + Hepatitis C
Analítica	Función hepática y renal Lactato deshidrogenasa (LDH)
PET-TC toraco-abdomino-pélvico	<i>Si no es posible</i> TAC toraco-abdomino-pélvico
Eco testicular	<i>Descartar linfoma testicular en varones</i> • Si PET-TAC no disponible • Si presentan anomalías testiculares

d. Histopatología y biología molecular

El análisis anatomopatológico de los LSNCP muestra conglomerados linfoides con una mayor densidad celular en el centro de la lesión. Es típico el patrón de crecimiento

angiocéntrico infiltrando espacios perivasculares y formando anillos fibrosos concéntricos en estos espacios¹⁷. En los pacientes inmunodeprimidos suelen encontrarse más frecuentemente áreas de necrosis coagulativa.¹⁸

Las células neoplásicas expresan marcadores propios de las células B, como CD19, CD20, CD22 y CD79a.¹ La expresión fuerte de MUM1/IRF4 se observa en aproximadamente el 90% de los LSNCP, mientras que CD10 se expresa únicamente en el 10% de los pacientes. Por tanto, según la división de los linfomas difusos de células B grandes (LDCBG) atendiendo a la célula de origen (COO), la mayoría de los LSNCP pertenecen al subtipo de “célula B activada” (ABC), también denominado “no centro germinal” (no GCB). BCL6 y BCL2 se expresan entre el 60%-80% y el 50%-90% de los LSNCP, respectivamente.^{12,19,20}

Se ha evidenciado que los LSNCP experimentan la pérdida de expresión de sus moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) tanto de clase I como de clase II, lo que implicaría una mayor evasión del sistema inmune y podría explicar su peor pronóstico. Se han identificado delecciones en la región 6p21, donde asientan los genes que codifican estas moléculas.²⁰

Los análisis mediante secuenciación de nueva generación han demostrado una prevalencia elevada de mutaciones en *MYD88* (hasta en un 67%) y *CD79B*, y con menor frecuencia se han detectado también mutaciones en *CARD11* y *MALT1*.²⁰ Estos genes pertenecen a las vías de señalización del receptor de la célula B (BCR) y del “Toll-like receptor” (TLR), que desembocan en una mayor activación del factor nuclear kB (NF-KB).¹²

e. Pronóstico

El LSNCP tiene un comportamiento agresivo. Gracias al perfeccionamiento de diferentes modalidades terapéuticas se ha conseguido incrementar la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes menores de 60 años (desde un 28% en el periodo de 1975-79 hasta un 45% en 2010-17).⁸ Sin embargo, en pacientes de mayor edad el cambio ha sido prácticamente inexistente, con 6 meses de mediana de supervivencia global (SG) en 1970 frente a 7 meses en 2010 en mayores de 70 años y una tasa de supervivencia a 5 años que ronda el 30%.²¹

Pese a su agresividad, el LSNCP es un linfoma relativamente quimio y radiosensible, obteniéndose tasas de respuesta completa (RC) de hasta el 50% tras el tratamiento inicial.²² Sin embargo, la recaída es un evento relativamente frecuente, presentándose aproximadamente en el 60% de los pacientes en los dos años siguientes al diagnóstico.²¹ Los pacientes con una menor mediana de supervivencia son aquellos con recaída post-tratamiento (3,7 meses de SG si recaída en el primer año) y los pacientes refractarios al tratamiento de primera línea, que representan un tercio del total de enfermos (SG de tan solo 2 meses).²

Al igual que en otros linfomas, el pronóstico de los LSNCP depende en gran medida de variables clínicas como la edad y el ECOG.

Las figuras 3 y 4 muestran las principales escalas pronósticas empleadas en la estratificación del riesgo en pacientes con LSNCP.^{23,24}

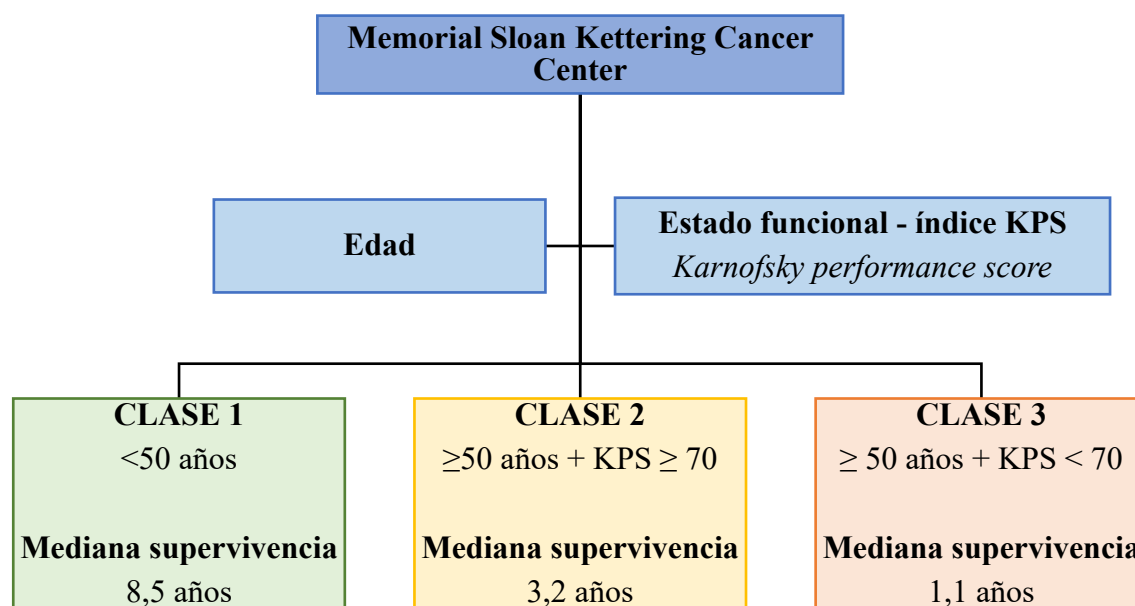


Figura 3. Escala pronóstica del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC).

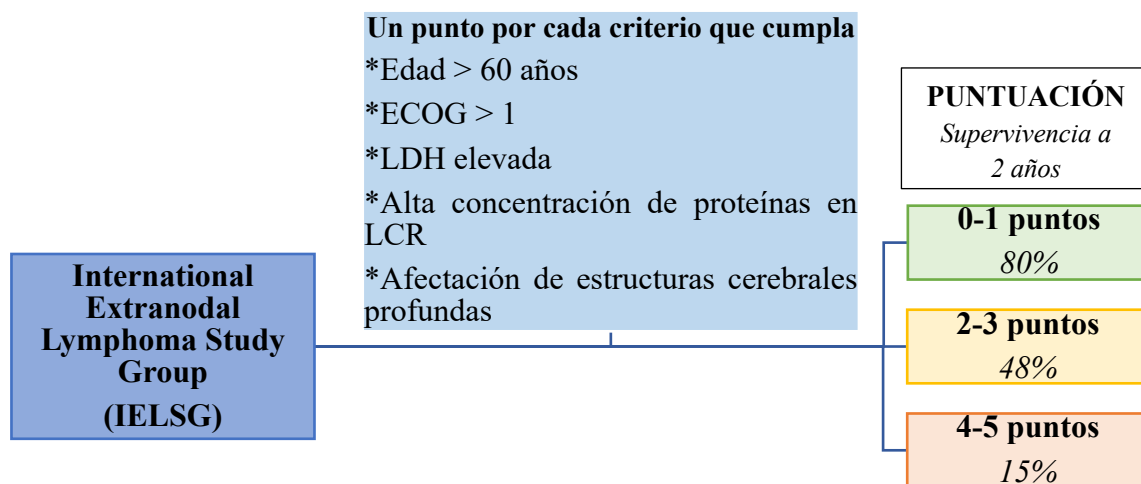


Figura 4. Escala pronóstica del International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG).

f. Tratamiento

Durante décadas la radioterapia ha sido el tratamiento exclusivo para los pacientes con LSNCP. Sin embargo, en la actualidad, la quimioterapia constituye la modalidad principal del tratamiento de estos pacientes. Su eficacia está condicionada por la dificultad que tienen muchos agentes quimioterápicos para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Por esta razón, la selección de los fármacos se debe basar en su capacidad para cruzar la BHE y para lograr concentraciones terapéuticas en el SNC. Algunos fármacos pueden atravesar la BHE a dosis convencionales, como los esteroides y algunos agentes alquilantes, y otros citostáticos, como el metotrexato (MTX) y la citarabina, que tienen una capacidad de baja a moderada para cruzar la BHE, pueden ser administrados con seguridad en dosis altas para mejorar su biodisponibilidad en el SNC.^{4,14,25}

La terapia óptima del LSNCP en pacientes jóvenes en buenas condiciones físicas se compone de dos fases de tratamiento, la inducción a la remisión seguida de consolidación. Las dosis altas de metotrexato (HD-MTX) constituyen el pilar de la gran mayoría de los regímenes de inducción del LSNCP. Con el fin de aumentar las respuestas y prolongar la supervivencia, las HD-MTX se han combinado con diversos fármacos que cruzan en alguna medida la BHE. En este sentido, el esquema MATRix, que combina HD-MTX, citarabina, tiotepa y rituximab, consigue alcanzar medianas de SG a los dos años en torno al 65%.^{14,22,25,26} La primera línea de tratamiento de los pacientes con LSNCP se recoge en la figura 5.

La enfermedad refractaria o en recaída constituye un desafío terapéutico por su pronóstico ominoso. En los últimos años se están haciendo grandes esfuerzos por identificar fármacos efectivos en el LSNCP que puedan ser incorporados a los esquemas de tratamiento actuales. Entre ellos destacan los inhibidores de la tirosina kinasa de Bruton, como el ibrutinib; fármacos inmunomoduladores como la lenalidomida y más recientemente, la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T).²⁷

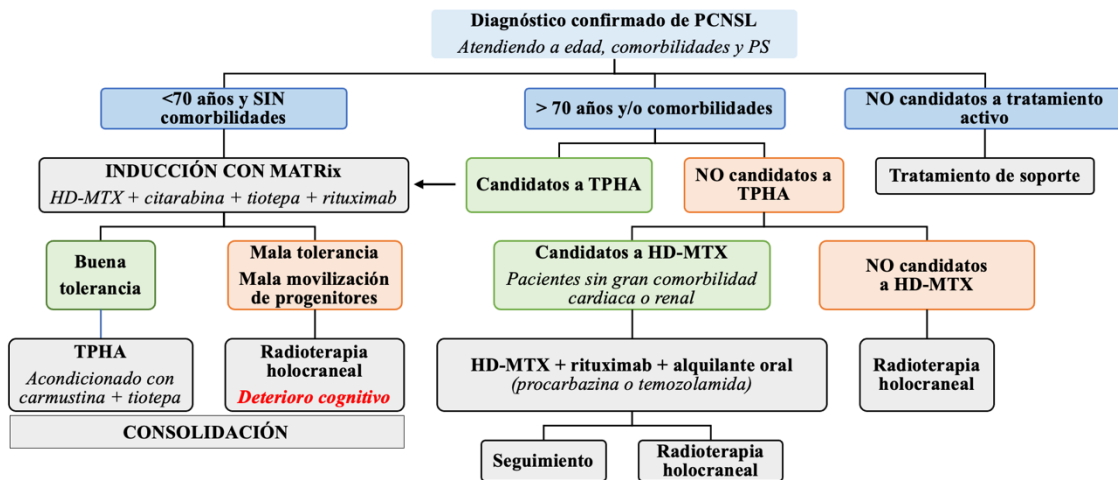


Figura 5. Abordaje terapéutico del paciente con LSNCP recomendado por la guía ESMO.²⁵
HD-MTX: metotrexato a altas dosis. **TPHA:** trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo.
PS: *performance status*.

4. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de los linfomas ha avanzado significativamente en las dos últimas décadas, lo que ha permitido prolongar la supervivencia de muchos subtipos de linfomas. Sin embargo, esto no ha sido así en el LSNCP que continúa teniendo un pronóstico desgraciadamente muy desfavorable. Aunque la supervivencia de los pacientes jóvenes está mejorando gracias a esquemas terapéuticos más eficaces, el tratamiento de los pacientes con LSNCP sigue siendo un desafío, principalmente por tres motivos: (1) por la dificultad de los fármacos para atravesar la BHE; (2) por su baja incidencia que dificulta reunir datos suficientes para llegar a resultados consistentes y extrapolables; (3) por la exclusión de este tipo de linfoma de la práctica totalidad de ensayos clínicos con nuevas moléculas.

Uno de los avances más recientes en la investigación de la biología del LSNCP ha sido conocer el perfil de mutaciones somáticas mediante el uso de secuenciación de nueva generación (NGS). Algunas de las mutaciones descubiertas están sirviendo para introducir nuevos agentes terapéuticos más específicos, distintos a la quimioterapia convencional, dentro de los esquemas de tratamiento. Teniendo en cuenta que aún se han publicado pocos trabajos que incluyan los análisis de mutaciones, consideramos que el estudio de las alteraciones genéticas en una serie de LSNCP relacionando los resultados con la información clínica y de supervivencia puede aportar información novedosa.

5. OBJETIVOS

- I. Describir las características clínicas de una serie de pacientes diagnosticados de LSNCP.
- II. Analizar las mutaciones somáticas y translocaciones cromosómicas presentes en las muestras de tejido tumoral de los pacientes.
- III. Analizar el impacto de las variables clínicas y las variables genéticas en la respuesta terapéutica y el pronóstico de los pacientes.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Pacientes

Se incluyeron en el estudio 46 pacientes diagnosticados de LSNCP entre los años 2007 y 2020. Se excluyeron 6 pacientes que formaban parte inicialmente de la base de datos: 5 por tener un diagnóstico de LSNCS y otro caso, al ser un síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT).

Un total de 28 pacientes con LSNCP se diagnosticaron y trataron en el Servicio de Hematología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), y los 18 restantes pertenecían al Belfast Health and Social Care Trust. Dentro de los pacientes del CAUSA, el 73% pertenecían al área de salud de Salamanca, el 15% a la de Ávila y el 12% restante a la de Zamora.

Para dar respuesta a los objetivos planteados, se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo transversal, concretamente una serie de casos. La información clínica, analítica y de anatomía patológica está recogida en una base de datos en formato Excel que se muestra en el **Anexo I**.

Las respuestas al tratamiento fueron evaluadas mediante RM o TAC cerebrales.

b. Estudio de mutaciones mediante secuenciación del ADN

A partir de las biopsias cerebrales obtenidas para el diagnóstico, se extrajo ADN del que se generaron las librerías para la secuenciación de un panel de captura dirigido, usando el dispositivo *NextSeq 500 de Illumina*. Dicho panel incluye 45 genes, y permitió la detección tanto de mutaciones como de translocaciones. Los archivos FASTQ obtenidos fueron analizados mediante la plataforma *ARResT/Interrogate*, usando como genoma de referencia *hg38*.

c. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software *SPSS Statistics, versión 26*, estableciendo en 0,05 el límite de significación estadística o error alfa. Inicialmente se llevó a cabo un análisis de tipo descriptivo mediante el cálculo de media, mediana, valores máximos y mínimos para aquellas variables continuas y la distribución de frecuencias

para las cualitativas, empleando los estadísticos chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher para demostrar la existencia de asociación estadísticamente significativa entre diferentes variables. El análisis mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov estableció que la distribución respecto a la edad era “no normal” por lo que se empleó la prueba U de Mann Whitney como estadístico. Las gráficas de supervivencia se obtuvieron por el método de Kaplan-Meier y el análisis estadístico mediante el test log rank.

d. Consideraciones éticas

El presente estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del área de Salud de Salamanca (**Anexo 2**), así como por el Biobanco de Irlanda del Norte, obteniendo un resultado favorable. El tratamiento de los datos personales de los pacientes se ha realizado siguiendo el Código Deontológico, preservando en todo momento la confidencialidad y el anonimato. El compromiso de confidencialidad firmado se adjunta en el **Anexo 3**, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales.

7. RESULTADOS

a. Características de los pacientes

La edad mediana de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de 67 años [32,85]. El 59% se diagnosticaron a una edad superior a los 65 y el 34% del total tenían más de 70 años. El 51% de los pacientes eran mujeres y el 49% varones.

En relación con la escala ECOG, la mayor parte de los pacientes (35%) presentaban un ECOG 3. Únicamente el 7% presentó un ECOG 0. Figura 6.

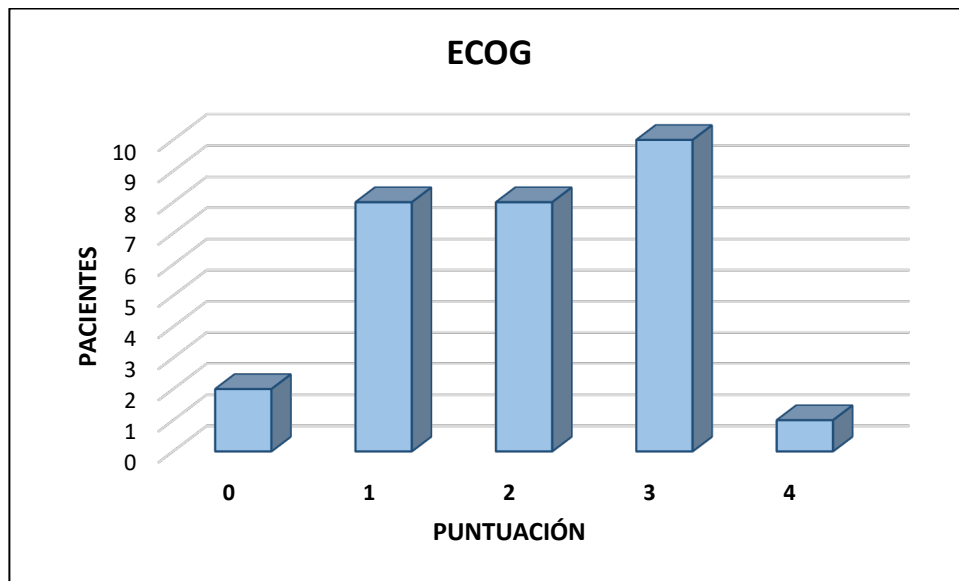


Figura 6. Distribución de los pacientes según la escala ECOG.

Atendiendo a la clasificación pronóstica del MSKCC, la mayoría de los pacientes (57%) tenía un riesgo intermedio (clase 2). Figura 7. No se muestran los resultados según la escala pronóstica IELSG porque se requiere el análisis del LCR y solo se pudo llevar a cabo en 7 pacientes.

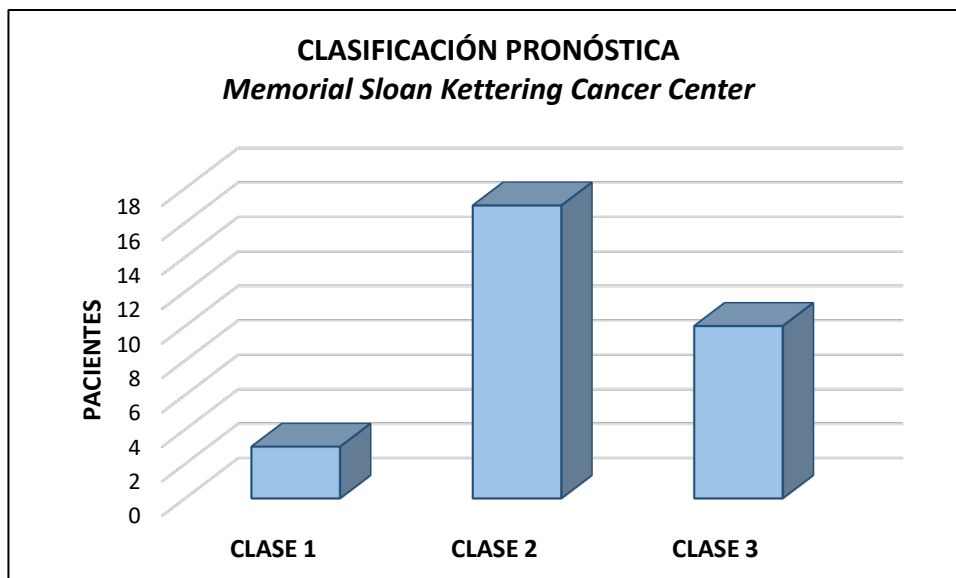


Figura 7. Distribución de los pacientes en los grupos de la clasificación pronóstica del MSKCC.

b. Características de la enfermedad

Anatomía patológica

El estudio histológico e inmunohistoquímico estableció el diagnóstico de LDCBG en la totalidad de los pacientes. Según la clasificación atendiendo a la COO, el 94% expresaba los marcadores correspondientes al subtipo no GCB (denominado también ABC cuando se determina mediante expresión génica), y únicamente dos pacientes presentaron un linfoma de tipo “centro germinal” (GCB).

Estudios de imagen

En la mitad de los pacientes se identificó una única lesión en la RM cerebral, mientras que la otra mitad tenía afectación multifocal. El 97% de los pacientes mostraba lesiones a nivel del parénquima cerebral, el 8% tenía afectación del tronco encefálico (TE), un 4% a nivel del cerebelo y un 3% tenía infiltración exclusivamente de las leptomeninges. Figura 8.

En relación con la afectación del parénquima cerebral, la localización más frecuente fue la periventricular (68%) seguida de la afectación del lóbulo frontal (44%). Figura 9.

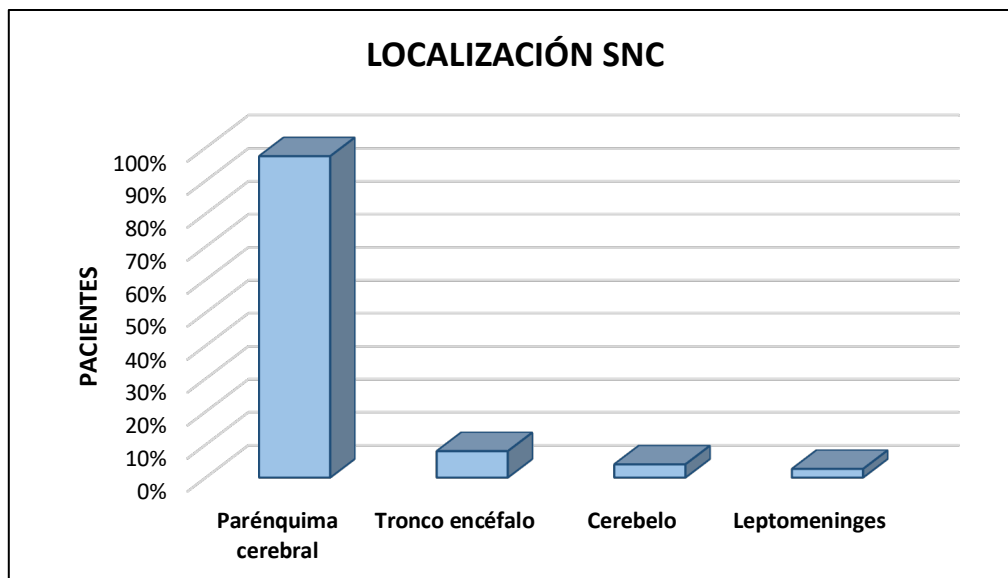


Figura 8. Distribución de los pacientes según la localización de las lesiones linfomatosas.

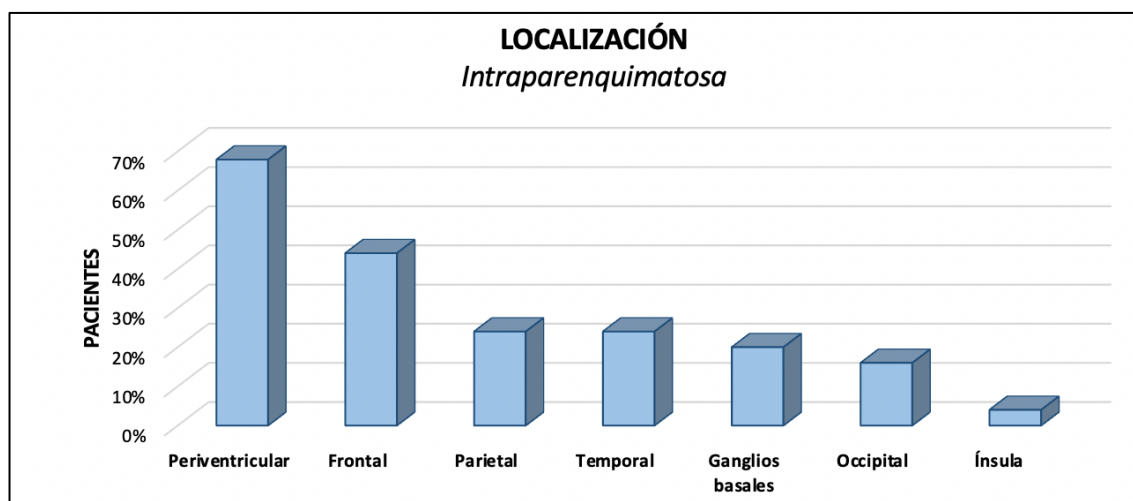


Figura 9. Localización de las lesiones en el parénquima cerebral.

Mutaciones

El análisis mediante secuenciación masiva del ADN detectó que la totalidad de los pacientes de los que se disponía de estudio ($n=43$), presentaban una o varias mutaciones genéticas. El gen más frecuentemente mutado fue *MYD88* (en un 58% de pacientes, $n=25$), seguido de *KMT2D* (49%, $n=21$), *CD79B* (42%, $n=18$), *HL-4* (28%, $n=11$), *BTGI* (28%, $n=12$) y *CREBBP* (21%, $n=9$). El 28% de los pacientes tenían mutados simultáneamente los genes *MYD88* y *CD79B*. [Figura 10.](#)

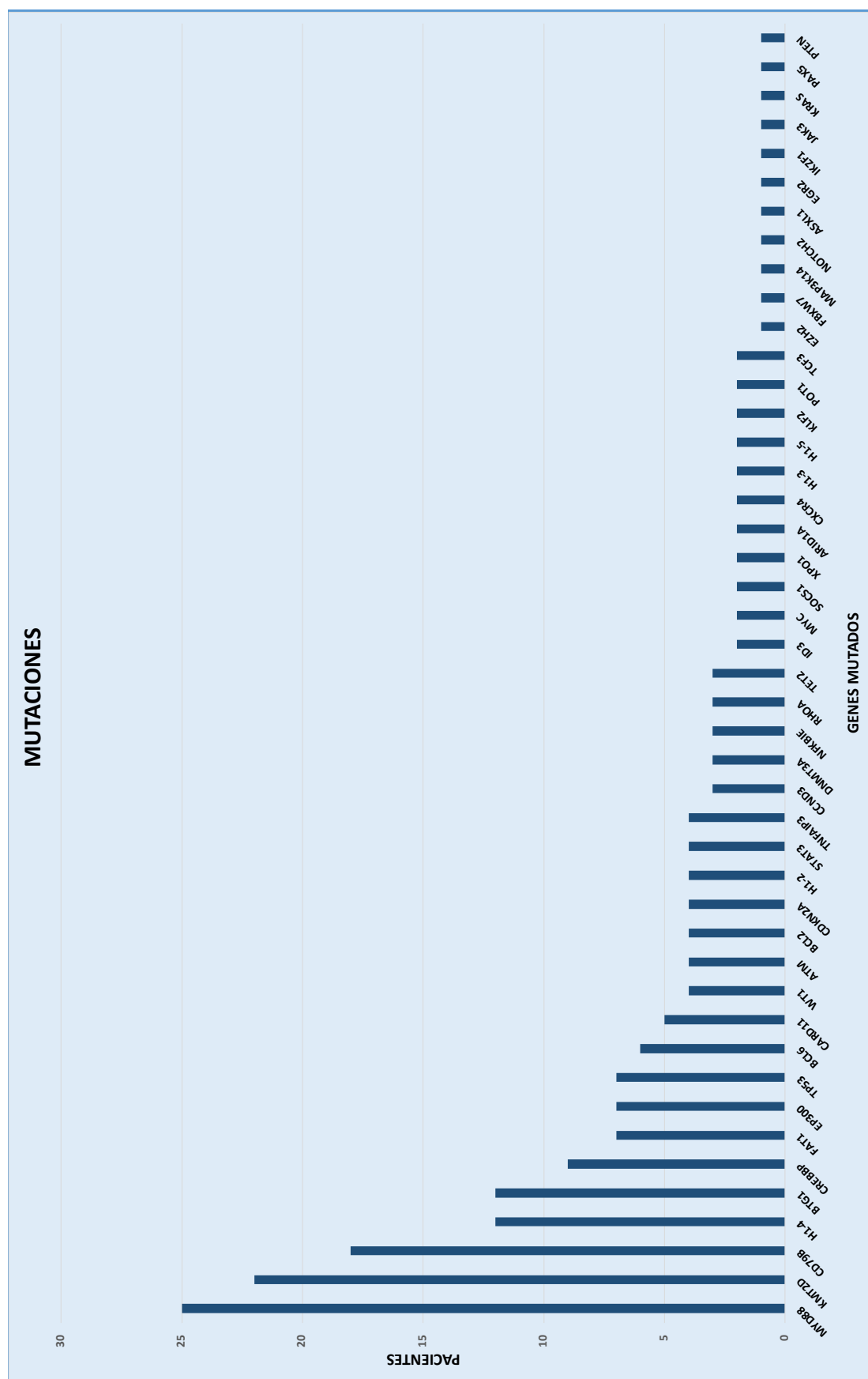


Figura 10. Genes mutados en orden descendente de frecuencia.

Translocaciones

En el 33% de los pacientes se identificaron translocaciones, de las cuales el 93% involucraban a la región cromosómica 14q32: la más frecuente fue la translocación t(3;14) identificada en 6 pacientes. Figura 11 y Tabla 2.

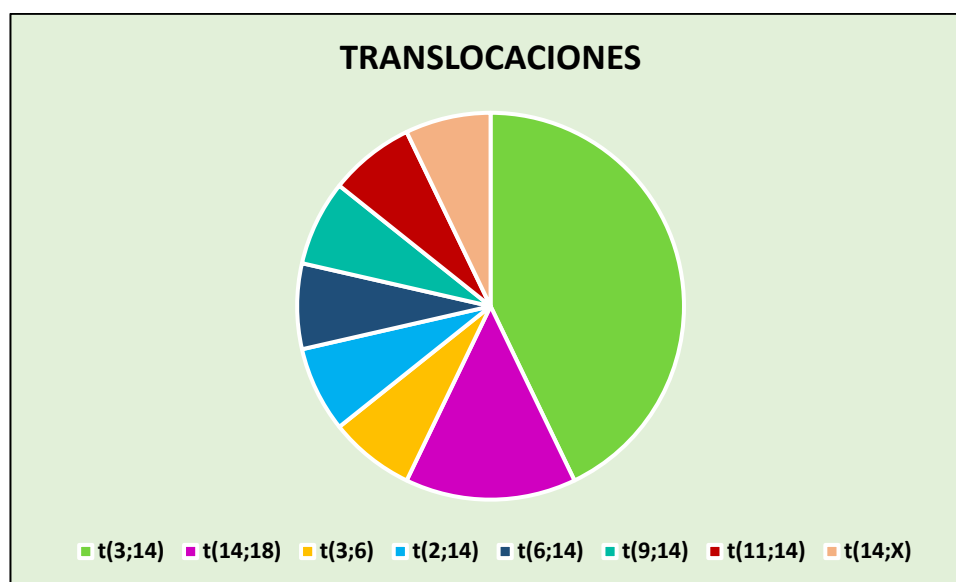


Figura 11. Translocaciones cromosómicas.

Tabla 2. Translocaciones cromosómicas con los genes implicados y el número de muestras en las que se identificaron.

Tipo de translocación	Genes translocados	Numero de muestras
t(3;14)	<i>IGH::BCL6</i>	6
t(14;18)	<i>IGH::BLC2</i>	2
t(3;6)	<i>H4C9::BCL6</i>	1
t(2;14)	<i>IGH::CXCR4</i>	1
t(6;14)	<i>IGH::PIM1</i>	1
t(9;14)	<i>IGH::GRHPR</i>	1
t(11;14)	<i>IGH::CCND1</i>	1
t(14;x)	<i>IGH::KMM6A</i>	1

c. Tratamiento y respuesta

El 74% de los pacientes recibió un tratamiento quimioterápico intensivo, el 8% un tratamiento no intensivo y el 18% restante recibió tratamiento paliativo debido a las comorbilidades asociadas o su mal estado general. Figura 12. La mayoría de los pacientes tratados de forma intensiva recibieron la combinación de HD-MTX con citarabina y dexametasona o el régimen R-BAM (rituximab, busulfán, citarabina y melfalán). Solo el 10% restante recibió el esquema MATRix publicado en el 2016 y, por tanto, incluido

dentro de las opciones terapéuticas bastantes años después de los otros regímenes. Figura 13.

La mayoría de los pacientes menores de 70 años pudieron recibir un tratamiento intensivo (81%).

A los pacientes que recibieron un régimen no intensivo se les administró temozolomida en monoterapia, HD-MTX en combinación con procarbazina o radioterapia aislada.

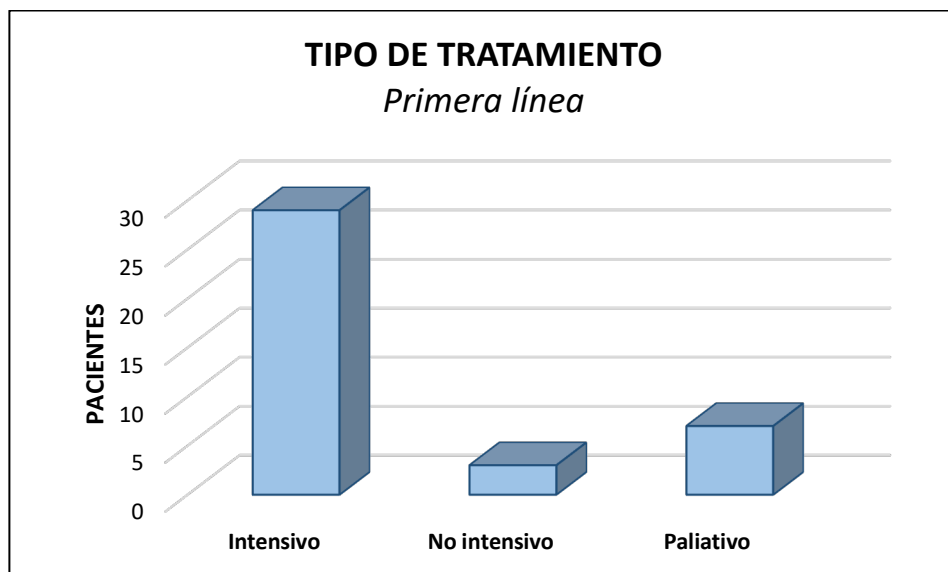


Figura 12. Tipo de tratamiento recibido en primera línea.

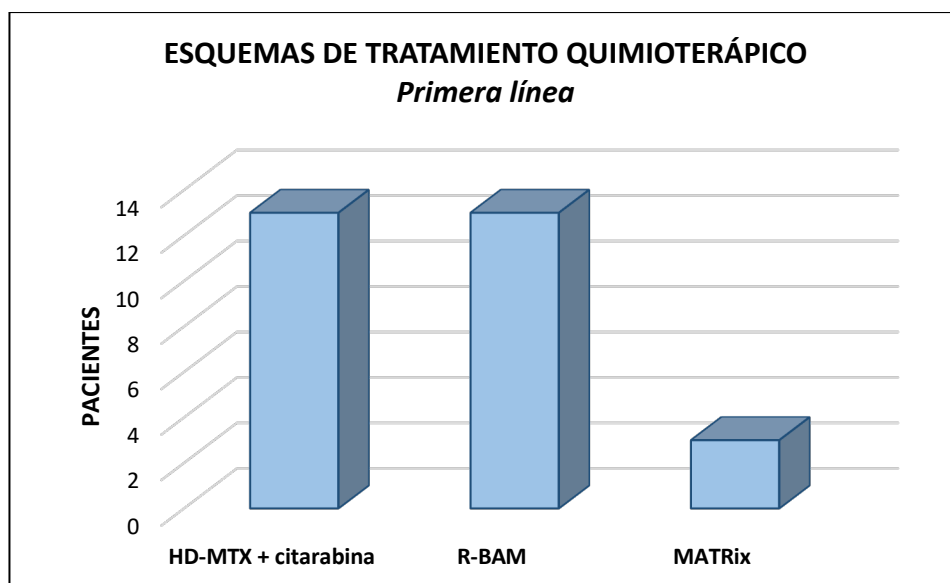


Figura 13. Distribución de los pacientes según el esquema de tratamiento intensivo recibido en primera línea.

En la reevaluación después del tratamiento de inducción el 52% de los pacientes habían conseguido algún grado de respuesta, aunque la situación de progresión de la enfermedad fue más frecuente (40%) que la respuesta completa (36%). Figura 14.

En el 35% (n=10) de los pacientes que recibieron un régimen de tratamiento intensivo se consiguió consolidar la respuesta mediante un TPHA.

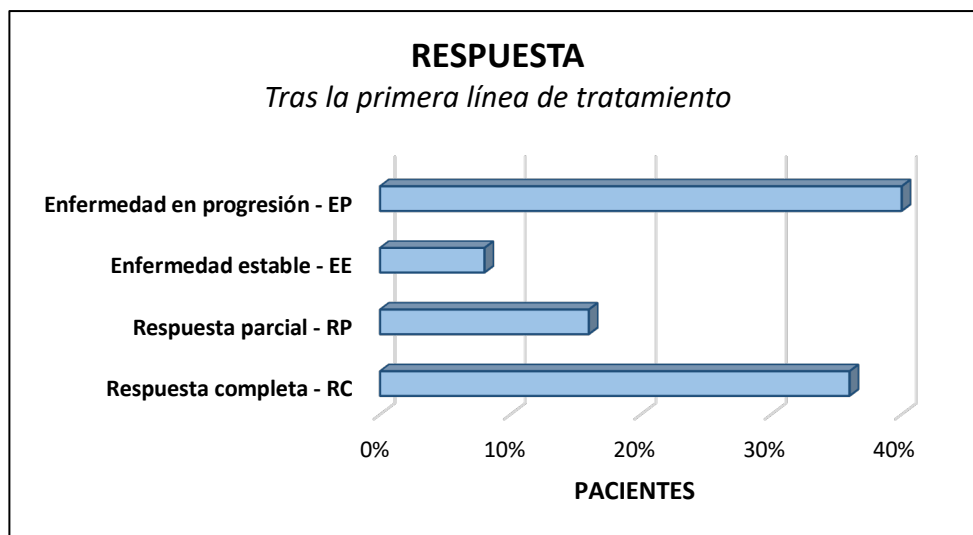


Figura 14. Respuesta conseguida tras la primera línea de tratamiento intensivo.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el ECOG y la respuesta conseguida. Así, el 75% de los pacientes con ECOG más favorable (grados 0 y 1) alcanzaron RC, mientras que tan solo el 21% de los que tenían un ECOG entre 2 y 3 consiguieron RC ($p=0,026$). Figura 15. Todos los pacientes con ECOG 0 obtuvieron RC y ninguno de los pacientes que presentaban ECOG 3 alcanzó RC.

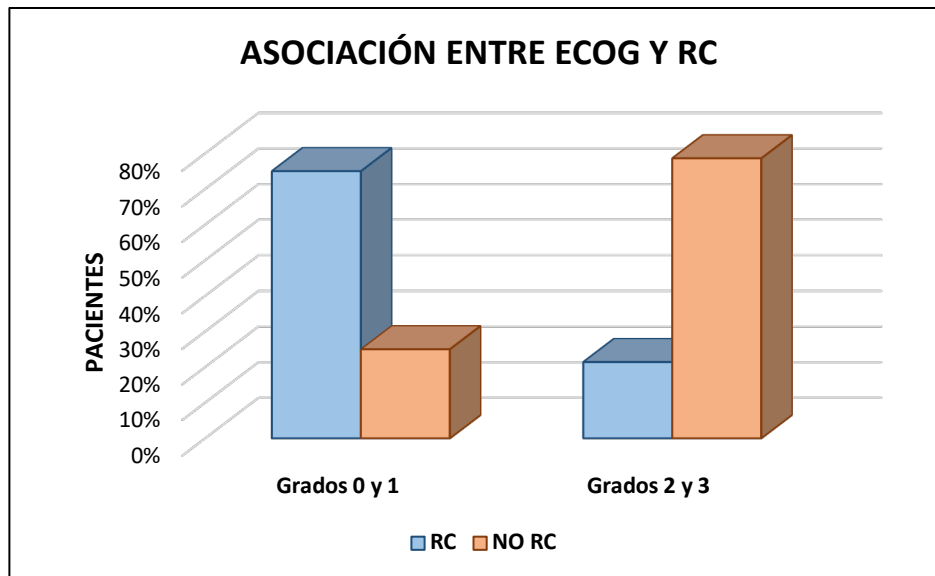


Figura 15. Comparación del tipo de respuesta obtenida (RC frente al resto) en función del estado funcional (grados 0 y 1 de la escala ECOG frente a grados 2 y 3).

También se analizaron las asociaciones entre las alteraciones genéticas y la respuesta alcanzada. Dentro de los pacientes que obtuvieron RC, el 42% tenía el gen *FAT1* no mutado, mientras que únicamente el 17% de pacientes con mutación en *FAT1* alcanzó RC. Por otro lado, el 50% de pacientes que presentó EP tras la primera línea terapéutica tenía mutación en *FAT1* en comparación con el 37% de pacientes que tenían la variante *wild-type*. Estos hallazgos estadísticamente significativos ($p=0,035$) implican que la presencia de mutación en el gen *FAT1* se asocia a peores respuestas terapéuticas. No se encontró ninguna otra asociación estadísticamente significativa entre las alteraciones genéticas y la respuesta al tratamiento.

El 62% de los pacientes que consiguieron algún grado de respuesta experimentó una recaída del LSNCP. Para 6 de esos pacientes se solicitó el inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton, ibrutinib, como “medicación para indicación no autorizada”. Cuatro lo recibieron como tratamiento de segunda línea y dos como una tercera línea. Figura 16.

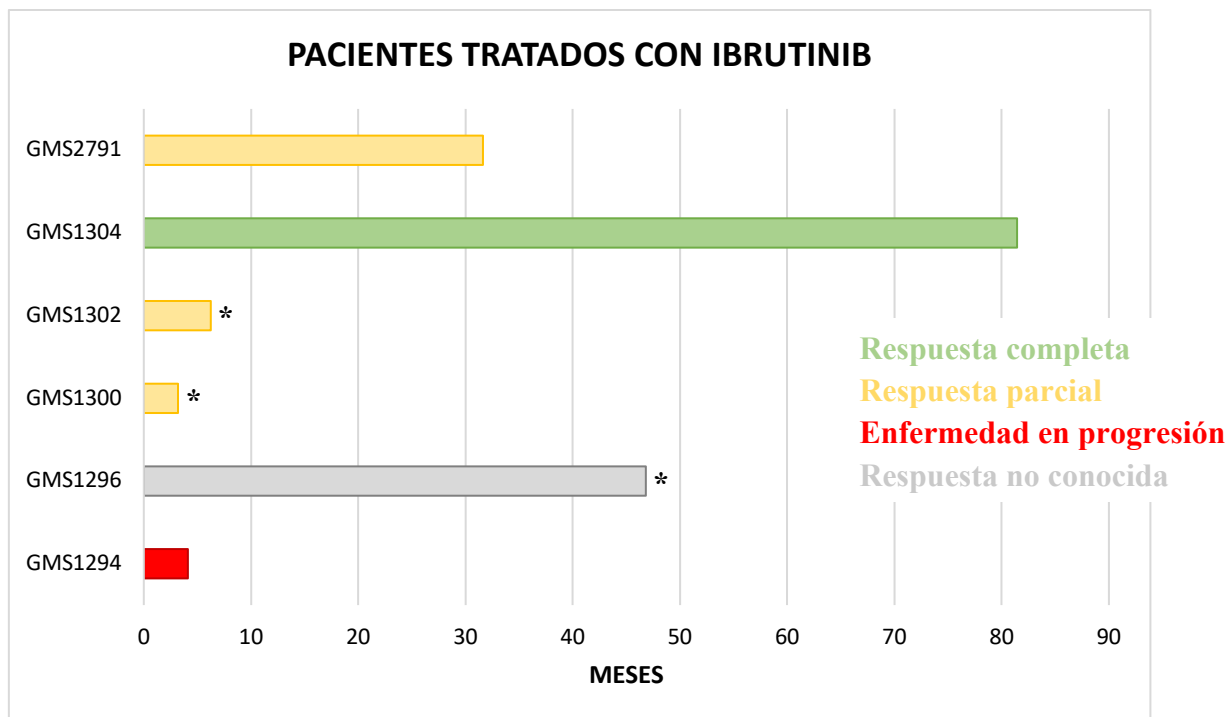


Figura 16. Duración de la respuesta al tratamiento con ibrutinib. (*Muerte por progresión)

d. Analisis de supervivencia

La SG a 2 y 5 años de los pacientes de la presente cohorte fue del 36% y el 27,5%, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la progresión (TTP) de los pacientes que al menos recibieron tratamiento durante un mes fue de 15 meses.

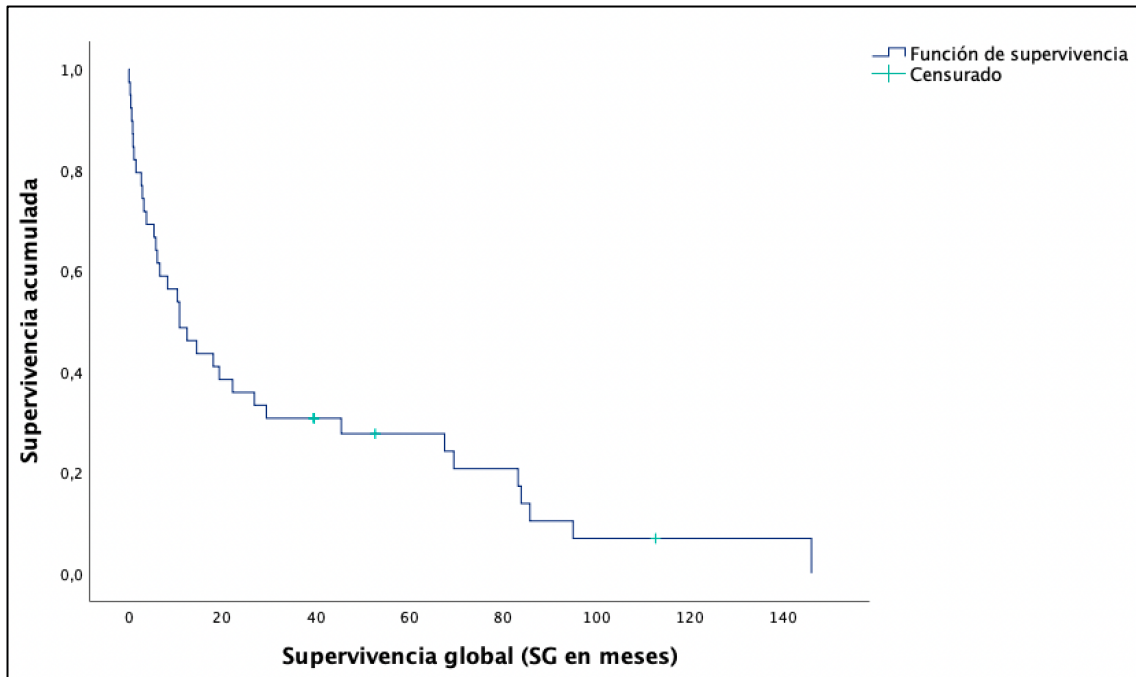


Figura 17. Curva de supervivencia global de los pacientes diagnosticados de LSNCP.

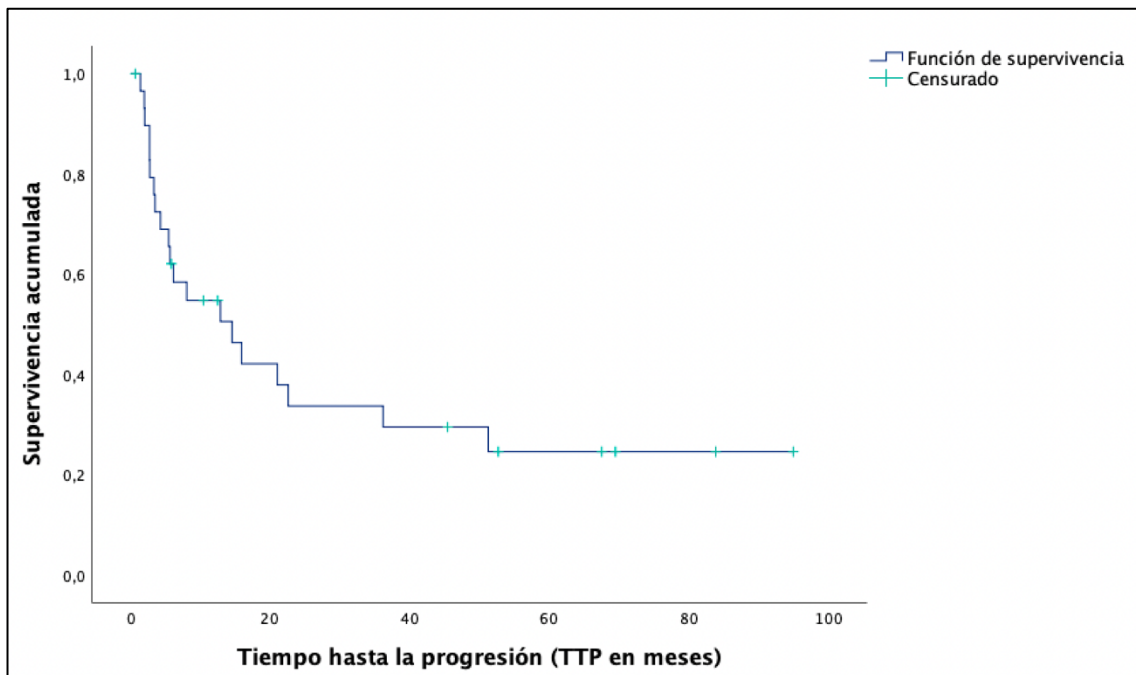


Figura 18. Curva del tiempo hasta la progresión de los pacientes con LSNCP que recibieron algún régimen de tratamiento durante al menos un mes.

Las Tablas 3 y 4 resumen el análisis de supervivencia para las variables más relevantes recogidas en este trabajo.

Tabla 3. Análisis univariante de las características clínicas.

Característica	N	SG*	p-valor
<i>Edad al diagnóstico</i>			0,034
≤ 65 años	17	22	
> 65 años	22	8	
<i>Género</i>			0,290
Hombre	19	12	
Mujer	20	10	
<i>ECOG</i>			0,092
0-1	10	6	
2-4	19	22	
<i>MSKCC</i>			0,443
Clase 1	3	22	
Clase 2	17	15	
Clase 3	10	5	
<i>Ganglios basales</i>			0,040
Sí	5	5	
No	20	11	

*Mediana en meses.

Tabla 4. Análisis univariante de las variables relacionadas con el tratamiento y la respuesta.

Característica	N	SG*	p-valor
<i>Tipo de tratamiento</i>			0,000
Intensivo	29	22	
No intensivo	3	10	
Paliativo	7	1	
<i>Esquema de QT</i>			0,277
HD-MTX + citarabina	13	11	
R-BAM	13	19	
MATRix	3	45	
<i>TPHA</i>			0,007
Sí	10	83	
No	19	11	
<i>Respuesta primera línea</i>			0,001
RC + RP	13	70	
EE + EP	12	6	

*Mediana en meses.

A continuación, se muestran los gráficos de SG de aquellas variables en las que se encontró una asociación estadísticamente significativa.

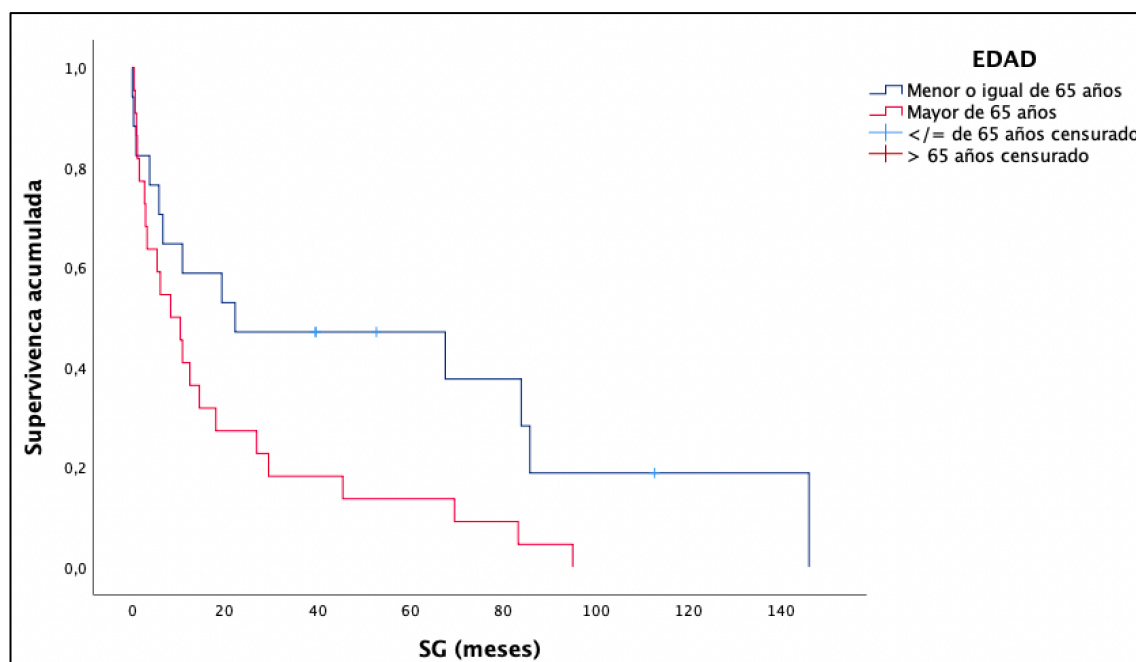


Figura 19. Curvas de SG según la edad (mayor vs. menor o igual a 65 años).

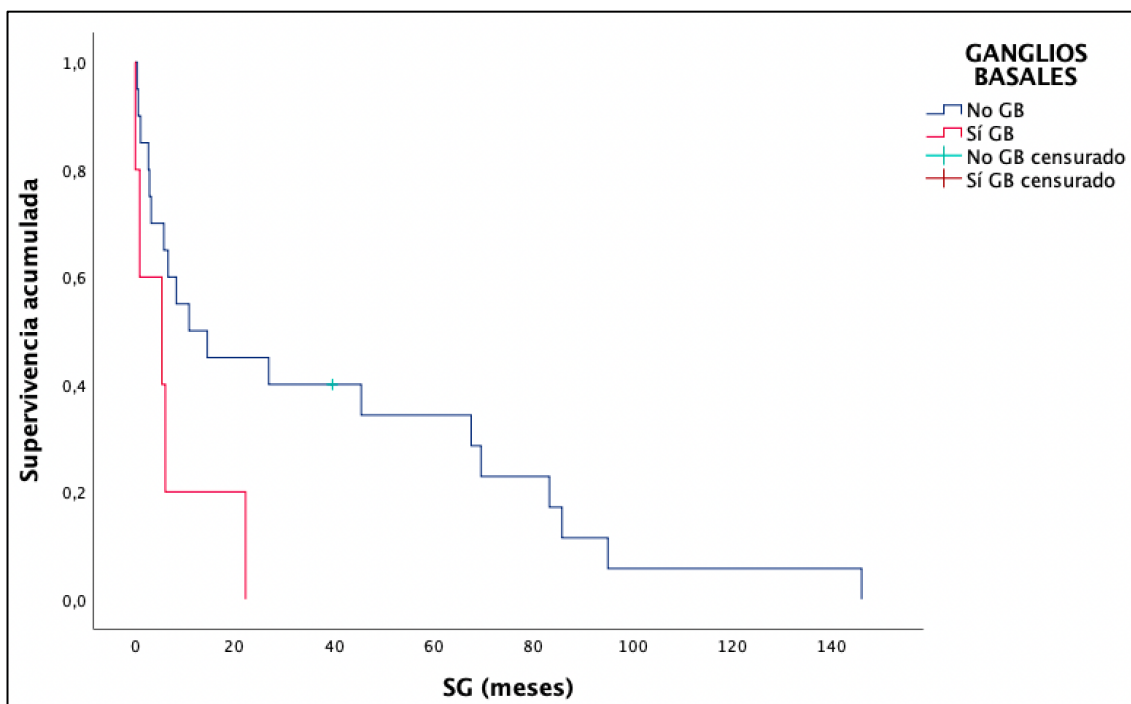


Figura 20. Gráfico que refleja las diferencias de SG entre los pacientes que presentaban lesiones en los ganglios basales y aquellos que tienen lesiones en otra localización diferente a esta.

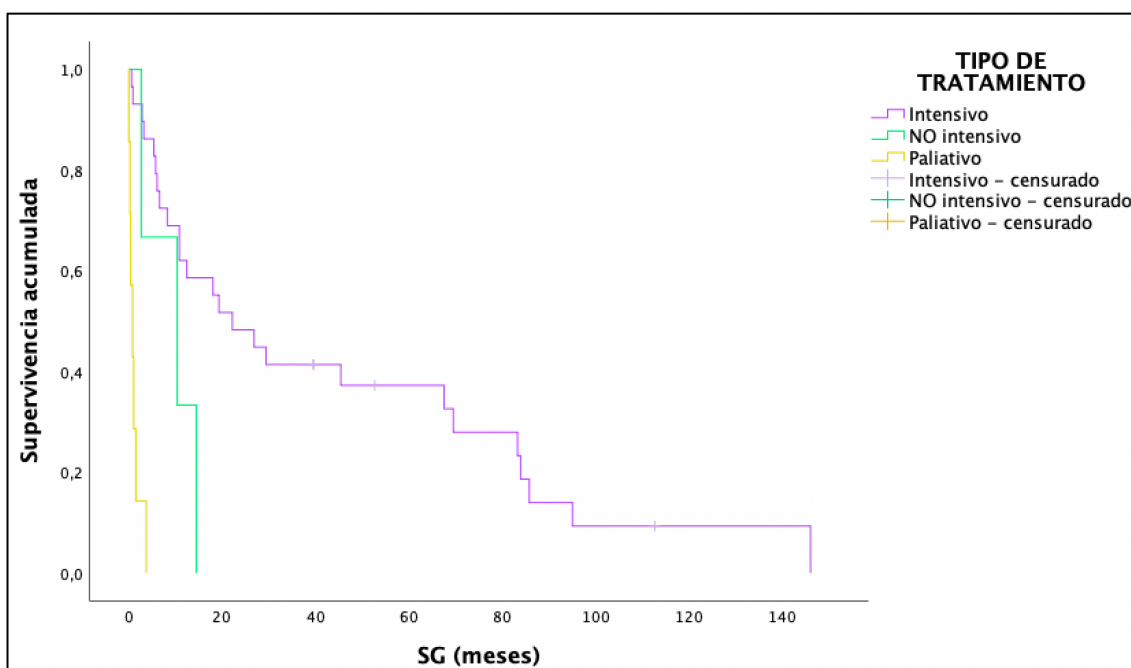


Figura 21. Curvas de SG en función del tipo de tratamiento recibido en primera línea.

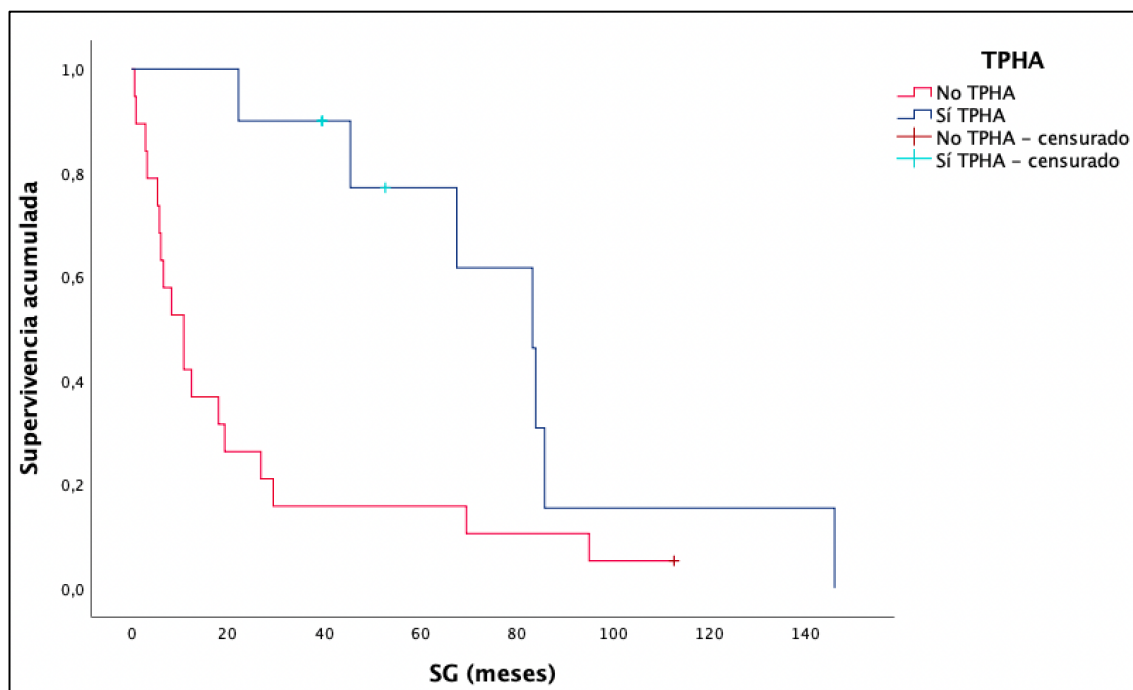


Figura 22. Curvas de SG en función de si los pacientes recibieron o no un TPHA como tratamiento de consolidación.

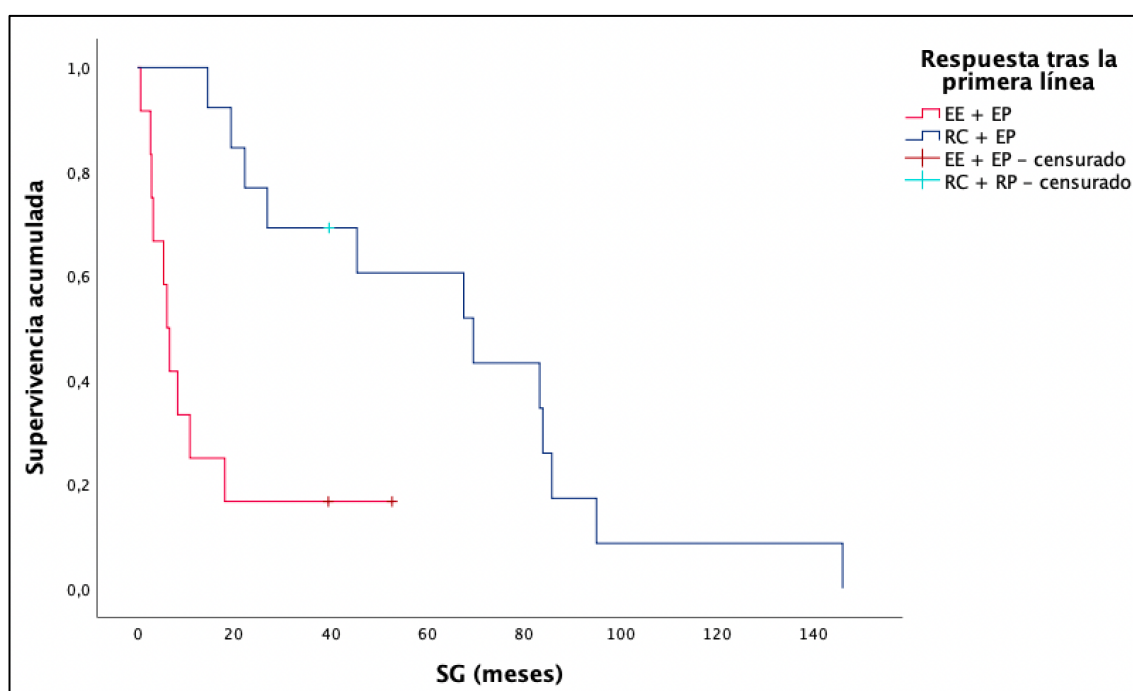


Figura 23. Curvas de SG según el tipo de respuesta tras la primera línea de tratamiento.

La presencia o ausencia de las mutaciones más frecuentemente detectadas en los pacientes con LSNCP no influyó en la supervivencia. De igual manera, tampoco se observó que las translocaciones tuvieran un impacto en la supervivencia.

8. DISCUSIÓN

En este trabajo hemos estudiado las características clínicas y la evolución de 46 pacientes diagnosticados de LSNCP. Además, se pudo llevar a cabo un estudio de secuenciación del DNA mediante un panel de captura que incluía 45 de los genes más frecuentemente alterados en los linfomas de células B. La baja incidencia de este tipo de linfoma hace que sea necesario reunir pacientes de diferentes centros para conseguir series de casos que permitan llevar a cabo análisis estadísticos lo más consistentes posibles. Por este motivo, en este TFG hemos incorporado a los datos de los pacientes del CAUSA los pertenecientes a una serie de pacientes procedentes de las instituciones sanitarias de Belfast, con las que el servicio de Hematología de Salamanca colabora.

El LSNCP se ha asociado clásicamente a estados de inmunosupresión, como los derivados del trasplante de órganos sólidos. En nuestra serie, un paciente había sido sometido a un trasplante renal. Se ha descrito que la incidencia de LSNCP en pacientes trasplantados de órgano sólido es notablemente mayor que en la población general, lo que se asocia a un mayor riesgo de muerte y fracaso del injerto de estos pacientes.⁶ Aunque en nuestra cohorte no se identificó ningún paciente con serología positiva para VIH, la revisión de la literatura muestra una asociación significativa entre los LSNCP y esta infección vírica. Una revisión sistemática con metaanálisis ha encontrado que la prevalencia mundial de VIH en pacientes con LSNCP es del 6,1%, si bien existe una elevada heterogeneidad entre los estudios incluidos.⁵ No obstante, la efectividad de la terapia antirretroviral en suprimir la replicación del VIH está contribuyendo a que el LSNCP sea cada vez menos frecuente en esta población. Este hecho junto con el aumento de la esperanza de vida está cambiando el perfil de los pacientes que son diagnosticados de LSNCP, hacia un predominio de pacientes inmunocompetentes de mayor edad.⁴ En nuestro estudio, el 74% de pacientes se diagnosticaron a una edad superior o igual a los 60 años.

El estudio inmunohistoquímico de las muestras de las biopsias cerebrales mostró que la totalidad se correspondía con el diagnóstico de LDCBG, de los cuales la inmensa mayoría (94%) cumplía los criterios para ser clasificados como subtipo no GCB. Estos hallazgos, concuerdan con lo encontrado en la mayor parte de estudios.^{1,2,11}

El diagnóstico de extensión es fundamental para distinguir correctamente entre un LSNCP y un LSNCS. De tal manera que habrá que realizar las pruebas complementarias necesarias para descartar de forma fehaciente la afectación por LDCBG a otros niveles, situación que lo convertiría en un LSNCS, con implicaciones pronósticas y terapéuticas diferentes. De hecho, en nuestra serie de pacientes, tras revisar toda la información clínica y de pruebas de imagen disponibles se tuvieron que descartar cinco casos que finalmente fueron LSNCS.

El análisis de secuenciación del ADN extraído de las muestras de tejido tumoral detectó que los genes más frecuentemente mutados fueron *MYD88* (en el 58% de pacientes), seguido de *KMT2D* (49%) y *CD79B* (42%). Estos datos son concordantes con la mayor parte de los estudios publicados, que establecen que el gen *MYD88* es el que aparece mutado con más frecuencia (entre 38% y 85%, según las series) junto con *CD79B*. Ambos genes participan en la vía de activación de NF- κ B a través de la activación de BCR o TLR, que pueden actuar como dianas terapéuticas.²⁰ En este sentido, hay estudios que muestran mayor eficacia del tratamiento con ibrutinib en aquellos pacientes con mutación de *MYD88* y/o *CD79B*.²⁸ En nuestro trabajo, debido al escaso número de pacientes tratados con dicho fármaco, no ha sido posible extraer conclusiones. Ambos genes aparecen simultáneamente mutados en el 28% de los pacientes de este trabajo. Esta particularidad puede ser utilizada en el diagnóstico diferencial con otros tumores del SNC como el glioblastoma multiforme, la neoplasia maligna cerebral más frecuente, y en el que los genes *MYD88* y *CD79B* no están afectados. Recientemente, se ha publicado un estudio que muestra que la detección de mutaciones específicas del LSNCP, como las de los genes *MYD88* y *CD79B*, en el ADN circulante tumoral del LCR y del plasma permite hacer el diagnóstico de LSNCP sin necesidad de biopsia tisular.^{29,30}

La mayoría de translocaciones encontradas involucraban al gen *IGH*, lo cual indica que son el resultado de alteraciones en los procesos de recombinación de los segmentos VDJ o de cambio de clase de inmunoglobulinas. La translocación más frecuentemente identificada fue la t(3;14), en el 13% de los pacientes. Este resultado es similar a lo publicado.³¹ La translocación t(14;18), que es infrecuente en los LSNCP, se identificó en solo dos pacientes de nuestro estudio. Sin embargo, la translocación t(2;14) en la que participan el gen *IGH* junto con *CXCR4*, no ha sido, que sepamos, descrita previamente. Aunque su efecto no está demostrado, es posible que esta translocación

aumente la expresión de *CXCR4* inhibiendo la apoptosis y promoviendo el crecimiento tumoral.³²

La tasa de SG de esta cohorte fue del 28% a 5 años, cercana a la descrita por *Chukwueke et al* (35%)¹ y *Batchelor et al* (29%).³³ Estos datos reflejan el pronóstico tan desfavorable de la enfermedad, condicionado por diversos factores, como son la edad y el estado basal de paciente.

Aunque la obtención de una respuesta terapéutica óptima es uno de los principales factores que influyen en la supervivencia, hay ciertos aspectos que dificultan conseguirla, como la edad del paciente. Por sí sola, la edad es un factor independiente que condiciona la supervivencia: en esta cohorte, la mediana de SG de los pacientes menores de 65 años fue de 22 meses frente a los 8 meses de los mayores de 65. Estas diferencias están íntimamente relacionadas con la necesidad de adaptar el tratamiento a la edad del paciente. Aunque una edad más avanzada no constituye una contraindicación absoluta para recibir esquemas terapéuticos intensivos, la mayor parte de los pacientes añosos no serán candidatos a este tipo de tratamiento. Así, entre los pacientes que recibieron un régimen quimioterápico intensivo, únicamente el 24% eran mayores de 70 años y en ninguno se llegó a consolidar la respuesta con TPHA. Esto es debido a que las comorbilidades asociadas y la toxicidad de las terapias con tasas de mortalidad relacionadas con el tratamiento nada desdeñables, limitan su empleo en este grupo de pacientes, lo que impacta negativamente en la supervivencia.

No observamos que los esquemas de quimioterapia utilizados en la fase de inducción de la primera línea de tratamiento se asociaran a diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia. Uno de los regímenes más utilizados en la actualidad en pacientes jóvenes sin grandes comorbilidades, es el esquema MATRix, atendiendo a los resultados del ensayo fase II aleatorizado y conducido por el IELSG, que demostró que la adición de rituximab y thiotepa a las dosis altas de metotrexato y citarabina aumentaba significativamente la supervivencia de los pacientes con LSNCP.^{22,25} En nuestra cohorte, no se han constatado diferencias entre aquellos pacientes jóvenes (menores de 70 años) que recibieron MATRix frente a aquellos que fueron tratados con R-BAM o HD-MTX + citarabina. No obstante, al tratarse de un protocolo publicado hace pocos años, solo tres pacientes de los incluidos en este TFG llegaron a

recibirlo. Por otro lado, la consolidación con TPHA se asoció de manera significativa con SG más prolongadas (90% a 2 años), como se ha demostrado en otros estudios.³⁴

Varios estudios han demostrado la eficacia del ibrutinib en el LSNCP en recaída, aunque las respuestas son en su mayoría de corta duración. A pesar de que cuatro de los seis pacientes con LSNCP en recaída que fueron tratados con ibrutinib en nuestra serie alcanzaron RP o RC, tres murieron como consecuencia de la enfermedad.³⁵

Para establecer el pronóstico de los pacientes con LSNCP se utilizan dos escalas, IELSG y MSKCC.^{23,24} En nuestro estudio, no fue posible calcular el índice pronóstico según IELSG por falta de datos, especialmente el ítem relativo a la concentración de proteínas en LCR, ya que, aunque el análisis del LCR es una parte importante en la estadificación de estos pacientes, la situación clínica de muchos de ellos hace imposible su realización. El índice pronóstico MSKCC sí pudimos calcularlo y, aunque se identificaron diferencias en términos de SG entre las tres clases pronósticas, no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Varios estudios han tratado de establecer una relación entre la presencia de una determinada mutación somática o translocación cromosómica, y un impacto en la supervivencia, en la tasa de recaída y/o en la respuesta terapéutica. Los resultados hasta el momento son muy heterogéneos y en algunos casos contradictorios: en una serie de casos la presencia de la mutación de *MYD88* en pacientes mayores se asociaba a un peor pronóstico mientras que en otra posterior apuntaban a que *MYD88* mutado parecía contribuir a prolongar la supervivencia.^{36,37} En nuestra cohorte, la única asociación estadísticamente significativa que encontramos fue la relación entre el gen *FAT1* mutado y una tasa inferior de respuestas terapéuticas.

La incorporación de datos de más pacientes a la serie analizada en este TFG ayudará a encontrar nuevas asociaciones entre las alteraciones genéticas y la evolución clínica de los pacientes.

9. CONCLUSIONES

- El LSNCP es una enfermedad poco frecuente, predominante en personas de edad avanzada y asociada a mal pronóstico.
- Los genes más frecuentemente mutados fueron *MYD88*, *KMT2D* y *CD79B*. No se encontraron asociaciones entre las alteraciones genéticas y la supervivencia de los pacientes.
- Los pacientes que alcanzaron mejores respuestas terapéuticas tras el tratamiento de primera línea tuvieron supervivencias más prolongadas.
- El tratamiento de consolidación con un TPHA se asoció a una mejoría significativa de la SG.

10. BIBLOGRAFÍA

1. Chukwueke U, Grommes C, Nayak L. Primary Central Nervous System Lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36(1):147-59.
2. Schaff LR, Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2022;140(9):971-9.
3. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central Nervous System Lymphoma: Characteristic Findings on Traditional and Advanced Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(6):984-92.
4. Grommes C, Rubenstein JL, DeAngelis LM, Ferreri AJM, Batchelor TT. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2019;21(3):296-305.
5. Franca RA, Travaglino A, Varricchio S, Russo D, Picardi M, Pane F et al. HIV prevalence in primary central nervous system lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract.* 2020;216(11):153-92.
6. Mahale P, Shiels MS, Lynch CF, Engels EA. Incidence and outcomes of primary central nervous system lymphoma in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2018;18(2):453-61.
7. Mahale P, Herr MM, Engels EA, Pfeiffer RM, Shiels MS. Autoimmune conditions and primary central nervous system lymphoma risk among older adults. *Br J Haematol.* 2020;188(4):516-21.
8. Lv C, Wang J, Zhou M, Xu JY, Chen B, Wan Y. Primary central nervous system lymphoma in the United States, 1975–2017. *Ther Adv Hematol.* 2022;13(1):1-9.
9. Herllinger U, Schabet M, Bitzer M, Petersen D, Krauseneck P. Primary central nervous system lymphoma: from clinical presentation to diagnosis. *J Neurooncol.* 1999;43(3):219-26.
10. Lukas RV, Stupp R, Gondi V, Raizer JJ. Primary Central Nervous System Lymphoma-PART 1: Epidemiology, Diagnosis, Staging, and Prognosis. *Oncology (Williston Park).* 2018;32(1):17-22.

11. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(21):2410-8.
12. Han CH, Batchelor TT. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer*. 2017;123(22):4314-24.
13. Soussain C, Malais D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood*. 2021;138(17):1519-34.
14. Ferreri AJM. How I treat primary CSN lymphoma. *Blood*. 2011;118(3):510-22.
15. Velasco R, Mercadal S, Vidal N, Alañá M, Barceló MI, Ibáñez-Juliá MJ et al. Diagnostic delay and outcome in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma in Spain: a multicentric study. *J Neurooncol*. 2020;148:545-54.
16. Jares E, Pignataro O. Molecular mechanisms of corticosteroids. *AAIC*. 2002;33(1):9-21.
17. Sharathkumar B, Wilson JD; Primary Central Nervous System Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(11):1830-4.
18. Guinto G, Félix I, Aréchiga N, Arteaga V, Kovacs K. Primary central nervous system lymphomas in immunocompetent patients. *Histol Histopathol*. 2004;19(3):963-72.
19. You H, Wei L, Kaminska B. Emerging insights into origin and pathobiology of primary central nervous system lymphoma. *Cancer Lett*. 2021;509:121-9.
20. Radke J, Ishaque N, Koll R, Gu Z, Schumann E, Sieverling L et al. The genomic and transcriptional landscape of primary central nervous system lymphoma. *Nat Commun*. 2022;13(1):2558.
21. Liu Y, Yao Q, Zhang F. Diagnosis, prognosis and treatment of primary central nervous system lymphoma in the elderly population (Review). *Int J Oncol*. 2021;58(3):371-87.
22. Ferreri AJM, Cwynarsky K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab

- (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):217-27.
23. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5711-5.
24. Ferreri AJM, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):266-72.
25. Calimeri T, Steffanoni S, Gagliardi F, Chiara A, Ferreri AJM. How we treat primary central nervous system lymphoma. *ESMO open.* 2021;6(4):1-5.
26. Ferreri AJM, Holdhoff M, Nayak L, Rubenstein JL. Evolving Treatments for Primary Central Nervous System Lymphoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39(5):454-66.
27. Yuan Y, Ding T, Wang S, Chen H, Mao Y, Chen T. Current and emerging therapies for primary central nervous system lymphoma. *Biomark Res.* 2021;9(32):1-15.
28. Visco C, Tanasi I, Quaglia FM, Ferrarini I, Fraenza C, Krampera M. Oncogenic Mutations of MYD88 and CD79B in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Implications for Clinical Practice. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):1-15.
29. Mutter JA, Alig SK, Esfahani MS, Lauer EM, Mitschke J, Kurtz DM et al. Circulating Tumor DNA Profiling for Detection, Risk Stratification, and Classification of Brain Lymphomas. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1684-94.
30. Jin Q, Jiang H, Han Y, Li C, Zhang L, Zhang Y et al. Frequent Gene Mutations and Their Possible Roles in the Pathogenesis, Treatment and Prognosis of Primary Central Nervous System Lymphoma. *World Neurosurg.* 2023;170:99-106.
31. Preusser M, Woehrer A, Koperek O, Rottenfusser A, Dieckmann K, Gatterbauer B et al. Primary central nervous system lymphoma: a clinicopathological study of 75 cases. *Pathology.* 2010;42(6):547-52.

32. Chen J, Xu-Monette ZY, Deng L, Shen Q, Manyam GC, Martínez-Lopez A et al. Dysregulated CXCR4 expression promotes lymphoma cell survival and independently predicts disease progression in germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2015;6(8):5597-614.
33. Bachtelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):379-85.
34. Delphine L, Pierre-Edouard D, Bruno R, Bérengère G, Magalie J, Patrick V et al. Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamide: Effective but Toxic Conditioning Regimen Prior to Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Central Nervous System Lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2023;11(1):14.
35. Nepal G, Khurana M, Bucheli DH, Bhandari S, Joshi U, Bhagat R et al. Ibrutinib in Refractory or Relapsing Primary Central Nervous System Lymphoma: A Systematic Review. *Neurol Int*. 2022;14(1):99-108.
36. Takano S, Hattori K, Ishikawa E, Narita Y, Iwadata Y, Yamaguchi F et al. MyD88 Mutation in Elderly Predicts Poor Prognosis in Primary Central Nervous System Lymphoma: Multi-Institutional Analysis. *World Neurosurg*. 2018;112:69-73.
37. Curran OE, Poon MTC, Gilroy L, Torgersen A, Smith C, Al-Qsous W. MYD88 L265P mutation in primary central nervous system lymphoma is associated with better survival: A single-center experience. *Neurooncol Adv*. 2021;3(1):1-9.

11. ANEXOS

ANEXO 1 - VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Variables genéticas

Para cada uno de los genes estudiados, se ha creado una variable de tipo nominal dicotómica asignándose el valor de *1* si el gen estaba mutado y *0* en caso de que fuera *wild-type*. Los genes incluidos en el estudio se recogen en la [Tabla A1](#), mientras que la [Figura A1](#) muestra las translocaciones identificadas.

Tabla A1. Genes estudiados.

<i>ARID1A</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>H1-2</i>	<i>KRAS</i>	<i>RHOA</i>
<i>ASXL1</i>	<i>CREBBP</i>	<i>H1-3</i>	<i>MAP3K14</i>	<i>SOCS1</i>
<i>ATM</i>	<i>CXCR4</i>	<i>H1-4</i>	<i>MYC</i>	<i>STAT3</i>
<i>BCL2</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>H1-5</i>	<i>MYD88</i>	<i>TCF3</i>
<i>BCL6</i>	<i>EGR2</i>	<i>ID3</i>	<i>NFKBIE</i>	<i>TET2</i>
<i>BTG1</i>	<i>EP300</i>	<i>IKZF1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>TNFAIP3</i>
<i>CARD11</i>	<i>EZH2</i>	<i>JAK3</i>	<i>PAX5</i>	<i>TP53</i>
<i>CCND3</i>	<i>FAT1</i>	<i>KLF2</i>	<i>POT1</i>	<i>WT1</i>
<i>CD79B</i>	<i>FBXW7</i>	<i>KMT2D</i>	<i>PTEN</i>	<i>XPO1</i>

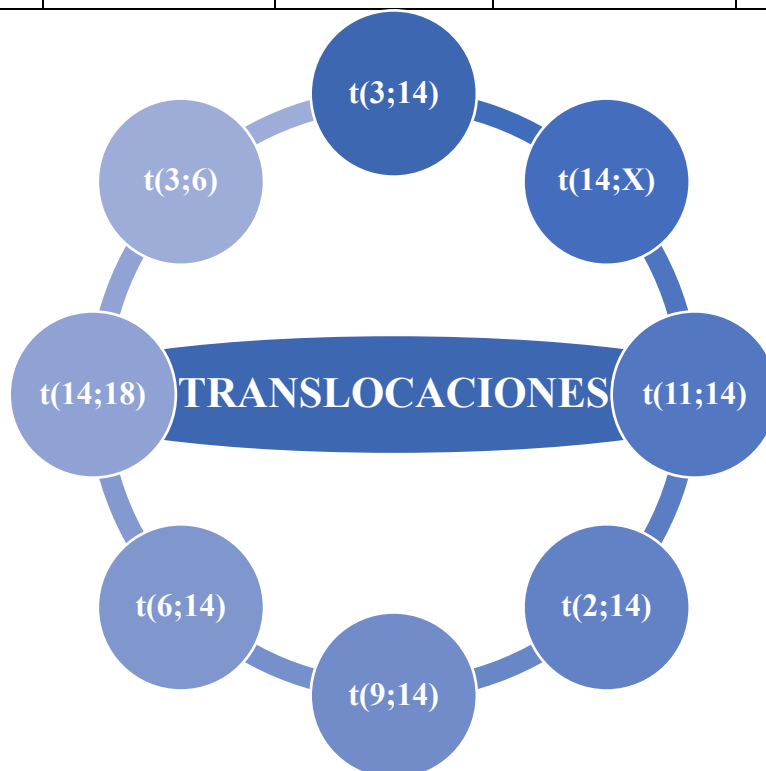


Figura A1. Translocaciones identificadas entre los pacientes que formaron parte del estudio.

Variables clínicas

Las variables clínicas se han clasificado en 3 subgrupos que recoge la Tabla A2.

Tabla A2. Variables clínicas estudiadas.

Variables sociodemográficas	
- Código del paciente	- Edad
- Hospital de referencia	- Área de salud
- Fecha de nacimiento	
Variables relacionadas con el diagnóstico	
ECOG	0 - 4
Tipo de linfoma del SNC	Primario o secundario
Localización de la lesión/es	Los pacientes tenían afectación a nivel de - Parénquima cerebral - Leptomeninges - Cerebelo - TE Dentro de los que tenían <u>afectación intraparenquimatosa</u>, podía ser en: - Región periventricular - GB - Lóbulo frontal - Lóbulo parietal - Lóbulo temporal - Lóbulo occipital - Lóbulo de la ínsula
Serología para VIH	Positiva o negativa
Tipo histológico	LDCBG u otro tipo
Clasificación COO Algoritmo de Hans	No GCB o ABC GCB
MSKCC	1 - 3
Niveles de LDH y $\beta 2M$	- Normales o bajos - Elevados
Concentración de proteínas en LCR	- Normal o descendida - Elevada

Variables relacionadas con el tratamiento	
<i>Para cada una de las líneas terapéuticas</i>	
Recibido	Sí o no
Fecha de administración	
Tipo de tratamiento	- Intensivo - No intensivo - Paliativo
Esquema de tratamiento	- Metotrexato + Citarabina - R-BAM - MATRix
Respuesta obtenida	- RC - RP - EE - EP
Recaída tras la línea	Sí o no (+ fecha de recaída)
TPHA	Sí o no
Tratamiento con ibrutinib <i>En segunda o tercera línea</i>	Sí o no

Variables relacionadas con la supervivencia

Se recogieron datos relativos a la supervivencia: muerte (sí/no, causa y fecha de la misma) o fecha de último seguimiento en caso de no haber fallecido. Se calculó la supervivencia global (SG) y el tiempo hasta la progresión (TTP) como se muestra en la Tabla A3.

Tabla A3. Variables relacionadas con la supervivencia.

	CÁLCULO (<i>en meses</i>)	EVENTO
SG	Fecha de muerte/último seguimiento – fecha de diagnóstico	Muerte
TTP	Fecha de recaída/último seguimiento – fecha de diagnóstico	Recaída/progresión