



Volumen 16, Número 2, Noviembre 2004

Resúmenes SIIC

REVISAN EL DIAGNOSTICO Y MANEJO DE LAS NEOPLASIAS QUISTICAS PANCREATICAS

Boston, EE.UU.

Estudio de revisión acerca de la fisiopatología, el diagnóstico y el manejo de las neoplasias quísticas del páncreas.

New England Journal of Medicine 351(12):1218-1226, Sep 2004

Autores:

Brugge W, Lauwers G, Sahani D y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, EE.UU.

Título original:

[Cystic Neoplasms of the Pancreas]

Título en castellano:

Neoplasias Quísticas del Páncreas

Fisiopatología

Debido a que los pseudoquistes inflamatorios constituyen la mayoría de las lesiones quísticas del páncreas, el desafío clínico es el diagnóstico diferencial y el manejo de las neoplasias quísticas, las que representan menos del 10% de las neoplasias del páncreas. Estos tumores comprenden un espectro de neoplasias benignas, malignas y fronterizas que son primariamente quísticas o producto de la degeneración quística de tumores sólidos. Entre ellos, los adenomas quísticos serosos (32% a 39%), las neoplasias quísticas mucoides (10% a 45%) y las neoplasias mucoides papilares intraductales representan la mayoría de los casos encontrados en la práctica clínica. Los hallazgos histopatológicos de los adenomas quísticos mucoides y de los papilares intraductales son casi idénticos, excepto por la presencia de un denso estroma de tipo ovárico mesenquimatoso, el que es característico de las neoplasias quísticas mucoides. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud describe tres estadios de esas neoplasias: benignas; de bajo grado de malignidad o fronterizas, y malignas (carcinoma *in situ* e invasivo). Las neoplasias quísticas mucoides con evidencia de cambios desde la benignidad hacia el carcinoma *in situ* son generalmente curables por medio de la resección quirúrgica completa. Las neoplasias mucoides papilares intraductales con evidencia de cambios hacia un estadio adenomatoso o fronterizo tienen también excelente pronóstico, si bien la presencia de carcinoma *in situ* puede ensombrecer ese pronóstico. En la resección de las neoplasias mucoides papilares intraductales es importante obtener un margen quirúrgico negativo en el conducto pancreático, aun en ausencia de adenocarcinoma invasivo, para prevenir la recurrencia del tumor.

Presentación clínica

Muchos pacientes con lesiones quísticas pancreáticas se presentan sin signos ni síntomas relevantes. Frecuentemente la lesión es detectada por medio de ecografía abdominal o de estudios con imágenes transversales, efectuados para la evaluación de otras patologías. Cuando la lesión es sintomática, el paciente puede presentar pancreatitis recurrente, dolor abdominal crónico o

ictericia. Estos síntomas indican frecuentemente obstrucción del conducto biliar pancreático o comunicación entre la lesión quística y el sistema canalicular del páncreas. Las lesiones quísticas verdaderas del páncreas pueden confundirse con pseudoquistes debido a las similitudes de presentación clínica y a las características visualizadas en los estudios de diagnóstico por imágenes. Los pseudoquistes pueden aparecer luego de un episodio de pancreatitis aguda o en forma insidiosa durante la instalación de la pancreatitis crónica y se asocian frecuentemente con dolor. Los grandes pseudoquistes pueden comprimir el estómago, el duodeno o el conducto biliar, produciendo saciedad temprana, vómitos e ictericia.

Diagnóstico

Las lesiones quísticas del páncreas se descubren cada vez con más frecuencia debido al empleo masivo de ecografía abdominal, tomografía computarizada y resonancia magnética para la detección de distintas patologías. La tomografía computarizada es un método excelente para esas lesiones quísticas, no solamente para la detección inicial de la lesión, sino también para la caracterización de esas lesiones por medio de la visualización de la calcificación de la pared, del tabique o de los nódulos murales y de los hallazgos que sugieren pancreatitis. La resonancia magnética presenta la ventaja adicional de brindar mejor caracterización de los datos morfológicos del quiste y la posibilidad de mostrar una comunicación potencial entre el quiste y el conducto pancreático. La ecografía transabdominal puede ayudar para la diferenciación entre las lesiones quísticas y sólidas, si bien es frecuentemente dificultosa la evaluación completa del páncreas debido a la presencia de burbujas de gas en suspensión.

Manejo

El manejo de las neoplasias quísticas del páncreas no está estandarizado y continúa evolucionando. Se indica la resección quirúrgica para la mayoría de esas lesiones en pacientes asintomáticos y para quienes el riesgo quirúrgico es bajo. La evaluación adecuada y el manejo subsecuente de la patología en los pacientes sin síntomas aún no han sido totalmente definidos. Resultan particularmente importantes la detección segura del tipo de tumor y la evaluación pronóstica, ya que más de la tercera parte de las lesiones quísticas se descubren accidentalmente. Por una parte, una política global de resección para todas las lesiones llevaría a la remoción de algunas neoplasias quísticas potencialmente malignas productoras de mucina, antes de que los pacientes se tornen sintomáticos y presenten menor índice de curación. Por otra parte, ese abordaje podría también llevar a la cirugía de algunos pacientes con adenomas quísticos serosos y con otras lesiones benignas que probablemente nunca causarán trastornos. Además de la presencia o ausencia de síntomas, otros factores para ser considerados en el manejo de las neoplasias quísticas del páncreas incluyen la edad del paciente, el grado de riesgo quirúrgico para cada paciente y la localización y el tamaño del tumor. Se debe efectuar tomografía computarizada de alta resolución o resonancia magnética como parte de esa planificación en todos los casos. La ecografía endoscópica, en comparación con la tomografía computarizada y con la resonancia magnética, proporciona mayores detalles de las características morfológicas de la lesión, así como una oportunidad para obtener muestras de la pared y del contenido líquido del quiste, los que brindan información adicional acerca de la naturaleza de la lesión, particularmente para la diferenciación entre las lesiones mucoides, no mucoides y pseudoquistes. Sin embargo, la ecografía endoscópica no está indicada cuando se planea la cirugía, independientemente de la evolución del estudio, como por ejemplo en un paciente sintomático de bajo riesgo quirúrgico. En los casos intermedios, la ecografía endoscópica y la aspiración por medio de aguja fina, resultan de utilidad para guiar el manejo hacia la observación cuando las lesiones muestran mínimo potencial para enfermedad maligna o hacia la resección cuando se observa riesgo sustancial. El pronóstico de los pacientes que han sufrido la resección de neoplasias quísticas mucoides sin evidencia de invasión transmural es excelente (cerca del 100%). Aun para las neoplasias mucoides papilares intraductales que contengan un carcinoma (que constituyen casi el 60% de los tumores reseccionados), el índice de supervivencia a los 5 años es superior al 50%. Algunos aspectos del manejo de las neoplasias quísticas permanecen sin establecerse. Las recomendaciones de los autores para el manejo de esta patología son limitadas debido a la dificultad para distinguir adecuadamente entre las lesiones benignas y las malignas o potencialmente malignas mucoides antes de la resección, y por la comprensión incompleta de la evolución natural de esas neoplasias. Si fuera posible predecir la posibilidad o el índice de progresión hacia el carcinoma invasivo en un paciente dado, se le podría ofrecer potencialmente la observación expectante o no efectuar la resección. Sin embargo, se encuentra disponible muy poca información acerca del índice de crecimiento de los adenomas

quisticos serosos y sobre la posibilidad de que esas lesiones produzcan síntomas. El desarrollo de nuevos tratamientos para los tumores quísticos del páncreas, concluyen los autores, tales como la ablación con etanol y por radiofrecuencia, e incluso el empleo de los inhibidores de la ciclooxigenasa para detener la progresión de los adenomas hacia el cáncer, agregan, continúa a la espera de una mayor comprensión de la biología de las neoplasias quísticas.

Autoevaluación de Lectura

La mayoría de las lesiones quísticas que se observan en el páncreas corresponden a:

- A. Adenomas quísticos serosos.**
- B. Neoplasias quísticas mucoides.**
- C. Neoplasias mucoides papilares intraductales.**
- D. Seudoquistes inflamatorios.**

[Respuesta Correcta](#)

CRASTREO MAMARIO EN PACIENTES CON RIESGO GENETICO PARA CANCER DE MAMA

California, Estados Unidos

Las imágenes por resonancia magnética pueden identificar carcinoma de mama *in situ* y lesiones de alto riesgo que no pueden evidenciarse por el examen clínico o por la mamografía en una cohorte de riesgo elevado.

Cancer 100(3):479-489, Feb 2004

Autores:

Hartman AR, Daniel BL, Kurian AW y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Medicine, Radiology, Pathology and Surgery, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, Estados Unidos

Título original:

[Breast Magnetic Resonance Image Screening and Ductal Lavage in Women at High Genetic Risk for Breast Carcinoma]

Título en castellano:

Entre 9 000 y 18 000 carcinomas de mama diagnosticados por año en los Estados Unidos se asocian con predisposición genéticamente definida. Las mutaciones en el *BRCA1* y *BRCA2* representan más del 60% de estos cánceres hereditarios. El 50% de las portadoras de mutaciones desarrollarán cáncer de mama a los 50 años. Esta observación enfatiza la necesidad de desarrollar estrategias de pesquisa que comiencen a una edad temprana. La única intervención efectiva para la prevención de este cáncer en mujeres de alto riesgo es la mastectomía preventiva, aunque el tamoxifeno puede ser beneficioso en algunas pacientes con mutaciones del gen *BRCA*. La pesquisa intensiva con mamografías convencionales y examen clínico está recomendada como una alternativa a la cirugía

profiláctica y como complemento del tamoxifeno, a pesar de las preocupaciones acerca de que esta estrategia puede no ser lo suficientemente sensible para reducir la mortalidad asociada con este cáncer y a que la radiación ionizante de bida a la mamografía puede promover la carcinogénesis de los tumores relacionados con el *BRCA*. Las imágenes contrastadas por resonancia magnética (IRM) demostraron alta sensibilidad como herramienta diagnóstica para la detección de carcinoma mamario invasivo pero según se informa tienen una especificidad que varía entre el 37% y el 97%. El lavado ductal (LD) es un método desarrollado recientemente para la identificación de lesiones de alto riesgo y lesiones malignas ocultas en células del epitelio en mujeres con alto riesgo de presentar cáncer de mama. El objetivo de este trabajo fue probar la hipótesis de que las IRM de mama y el LD pueden identificar cánceres en estadios más tempranos y lesiones de alto riesgo entre las mujeres con riesgo genético incrementado para este tipo de neoplasias, en comparación con la mamografía y el examen clínico de las mamas. Para corroborar esta hipótesis, los autores desarrollaron y completaron la fase piloto de un protocolo de pesquisa minucioso que combinó el examen clínico de las mamas, mamografía, IRM de alta calidad y LD para determinar la tasa a la que se detectan tanto las lesiones malignas como las de riesgo elevado, y para la optimización de un protocolo para la evaluación adicional en una cohorte más grande.

Materiales y métodos

Selección de pacientes

Las pacientes fueron seleccionadas del *Stanford University Cancer Genetics Center*, el cual evalúa y atiende pacientes con riesgo genéticamente incrementado de desarrollar cáncer de mama. Las mujeres fueron preevaluadas por un asesor en genética y se les ofreció asesoramiento genético y realización de pruebas para la detección de mutaciones *BRCA1/BRCA2* sobre la base de su genealogía y sus riesgos preprueba, de acuerdo con lo estimado por los modelos de Claus y BRCAPRO. Los criterios de elegibilidad incluyeron una mutación *BRCA1/BRCA2* documentada o un riesgo mayor al 10% para el desarrollo de cáncer a los 10 años basado en el modelo de Claus. Debido a que este modelo no toma en cuenta el antecedente de salpingooforectomía bilateral profiláctica o el uso de tamoxifeno, el riesgo se pudo haber sobreestimado. Todas las pacientes con antecedentes de carcinoma mamario habían completado la terapia adyuvante al menos un año antes. En aquellos casos con carcinoma tratado en forma conservadora, la mama afectada fue elegible para las IRM de pesquisa. Sin embargo, el seno tratado fue excluido del LD si el pezón estaba significativamente distorsionado por la cirugía o por la radiación.

Protocolo de pesquisa

El protocolo de pesquisa consistió en un examen clínico mamario (ECM) bianual y mamografía, IRM de mama y LD anuales. El protocolo para anomalía detectada por ECM requería examen de seguimiento a los 3 o 4 meses o biopsia, de acuerdo con lo determinado por las características clínicas. El protocolo para IRM o mamografías anormales requirió un seguimiento de 6 meses o biopsia, según las características radiográficas. El protocolo para células atípicas en el LD requirió LD de seguimiento con un intervalo de 3 a 4 meses e IRM de seguimiento del seno afectado a los 6 meses, aun si las IRM previas habían sido normales. La inclusión comenzó en septiembre de 2001, y finalizó en mayo de 2003. Las pacientes debían tener 25 años o más, o ser 5 años más jóvenes que la edad más temprana a la cual se le diagnosticó cáncer de mama a una familiar. Las mujeres participantes se sometieron a dos exámenes por resonancia magnética, uno para cada mama, separados por un período de 1 a 3 días y regulados de acuerdo con su ciclo menstrual. Se obtuvieron imágenes con ponderación T1 *spin-echo* y con su presión de la grasa e imágenes ponderadas en T2. Para la realización del LD se aplicó una crema con lidocaína tópica al 1% sobre el pezón. Luego, a través de un dispositivo de aspiración, se intentó identificar los conductos con líquido. Si mediante esta técnica no se detectaban conductos, se introdujo un dilatador, previa colocación de anestesia tópica. Posteriormente el dilatador se reemplazó por un catéter de lavado, con inyección de 15 ml de solución salina en alícuotas de 2 a 3 ml, con masaje de la mama y recolección de líquido posterior luego de cada alícuota, hasta haber recolectado 10 ml de líquido.

Resultados

Se incluyeron 41 pacientes para el rastreo, con una mediana de edad de 42.5 años. El 58.5% de los casos presentaban una mutación perjudicial en *BRCA1* o *BRCA2*. Las restantes presentaban un riesgo mayor al 10% de desarrollo de cáncer de mama a los 10 años según el modelo de Claus o tenían antecedentes familiares de importancia que indicaban un patrón de herencia autosómica dominante del alelo de susceptibilidad para este cáncer. Una de las pacientes incluidas tenía enfermedad de Cowden, la cual se documentó a partir de criterios clínicos, y 4 tenían variantes *BRCA* de significado

desconocido. Doce pacientes (29.3%) presentaban antecedentes de cáncer de mama y 3 (7.3%), de neoplasia ovárica. Once casos (26.8%) habían sido sometidos a salpingooforectomía bilateral y 6 (14.6%) habían recibido tamoxifeno durante al menos 6 meses antes de su primera pesquisa o habían completado recientemente dos años o más de tratamiento con esta droga. Cuarenta y una pacientes se sometieron a una ronda inicial de pesquisa con ECM, mamografía e IRM. Se hallaron imágenes anormales en 25 de los casos, lo que provocó la recomendación de IRM de seguimiento a los seis meses ($n = 14$) o biopsia ($n = 11$). De estas 25 pacientes, a la fecha, 16 se habían realizado IRM de seguimiento, sin biopsias; tres tenían antecedentes de neoplasia en esa misma mama y una se había realizado lumpectomía. Una paciente tenía antecedentes de cáncer en la mama contralateral, el cual se trató con mastectomía. Once de las pacientes estudiadas tuvieron IRM iniciales con imágenes anormales, por lo cual se recomendó la realización de biopsia. Una paciente portadora BRCA1 tenía un carcinoma ductal *in situ* que pudo ser detectado por resonancia magnética y no por mamografía. Esta lesión se detectó en la mama izquierda y el examen histológico reveló la ausencia de carcinoma invasor. En esta paciente se realizó mastectomía bilateral (la mama derecha no mostró alteraciones patológicas y se removió profilácticamente). En tres de cuatro mujeres cuyos resultados de biopsia indicaron carcinoma *in situ* o lesiones de alto grado como cicatrices radiales e hiperplasia lobular atípica, fueron portadoras BRCA1. Ninguna de estas pacientes presentaba reducción en el riesgo por salpingooforectomía o tamoxifeno. En los casos con estas lesiones, se discutió la reducción en el riesgo con el empleo de tamoxifeno, pero esta opción no fue elegida por las pacientes. El valor predictivo positivo de las IRM mamarias al momento de la biopsia fue de 9.0% para el carcinoma *in situ* y de 27.3% para las cicatrices y la hiperplasia lobular. El LD, realizado en 38 mujeres, detectó 7 pacientes con atipias celulares, una de las cuales tenía mamografía e IRM normales; tres de los casos con atipias fueron portadoras de la mutación BRCA. Entre las pacientes con reducción en el riesgo por salpingooforectomía bilateral, la tasa de atipia detectada en el primer lavado fue del 33.3% (intervalo de confianza 95% 0-71%), mientras que el valor fue del 25% (intervalo de confianza 95% 6-44%) entre aquellas cuyo riesgo no se redujo por el tamoxifeno o por el procedimiento quirúrgico previo.

Discusión

La investigación actual, según el criterio de los autores, es el primer estudio exhaustivo de pesquisa (aunque piloto) de ECM, mamografía, IRM y LD en una cohorte de alto riesgo. En 41 pacientes, se identificó carcinoma *in situ* de alto grado en una portadora de la mutación BRCA1, y diversas lesiones de riesgo elevado, como cicatrices radiales e hiperplasia lobular atípica. Todas estas lesiones (a excepción de una hiperplasia) se detectaron a través de la pesquisa con IRM, y no mediante mamografía. En este estudio se observó además una menor tasa de detección de neoplasia y una tasa de falsos positivos más elevada en la búsqueda con resonancia magnética en comparación con otros informes previos. Esto puede ser resultado de diferencias en las poblaciones de pacientes con respecto al tipo de mutación y a la penetrancia con respecto a la reducción en el riesgo. Resulta notable el hecho de que ninguna de las pacientes con neoplasias o informes de alto riesgo en la biopsia tuviera su riesgo reducido, y ninguna paciente con reducción previa tuvo biopsia con resultados de malignidad o de alto grado. Si esta tendencia continúa, confirmaría informes previos de que la salpingooforectomía y el tamoxifeno son protectores en pacientes con riesgo genético elevado para carcinoma de mama. Se necesita una muestra más grande para determinar el grado en el cual se beneficiarán diferentes subgrupos de pacientes con riesgo elevado con la pesquisa a través de IRM, y en particular, en las mujeres sometidas a salpingooforectomía o que reciben tamoxifeno. El significado clínico de las lesiones de alto riesgo en pacientes con riesgo genético incrementado de cáncer de mama es desconocido. Los estudios histopatológicos realizados en la población general informan que el diagnóstico por biopsia de hiperplasia atípica está asociado con un incremento de 4.9 a 5.3 veces del riesgo relativo de cáncer de mama. Este estudio preliminar, según los autores, sugiere que las IRM pueden identificar carcinoma mamario *in situ* y lesiones de riesgo alto que no pueden evidenciarse por el examen clínico o por la mamografía en una población de pacientes con riesgo alto y que el LD puede identificar células atípicas. El protocolo de estudio, aunque complejo, tiene el potencial de aportar respuestas a varias preguntas. Se requieren estudios de pesquisa más grandes para determinar qué subgrupos de mujeres con riesgo elevado se beneficiarán y si la identificación de lesiones malignas y de alto riesgo en un estadio precoz impactará sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama.

FRECUENCIA DE LOS SINTOMAS DE CANCER DE OVARIO EN MUJERES QUE CONCURREN A LOS CENTROS DE ATENCION PRIMARIA

Seattle, EE.UU.

Los síntomas más graves o más frecuentes que lo esperado y de aparición reciente justifican mayor investigación diagnóstica debido a que es más probable que se asocien tanto con masas ováricas benignas como malignas.

JAMA 291(22):2705-2712, Jun 2004

Autores:

Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Washington School of Medicine, Seattle, EE.UU.

Título original:

[Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics]

Título en castellano:

Introducción

El cáncer de ovario ha sido llamado el "asesino silencioso", debido a que se cree que los síntomas no aparecen hasta los estadios avanzados de la enfermedad, cuando las oportunidades de curación son escasas. Sin embargo, varios estudios retrospectivos indicaron que la mayoría de las pacientes presentan síntomas, si bien no necesariamente de naturaleza ginecológica. Esos estudios fueron criticados por el escaso número de pacientes incluidas y por los análisis retrospectivos utilizados para la recolección de los datos. El objetivo del presente ensayo fue identificar la frecuencia, gravedad y duración de los síntomas asociados típicamente con el cáncer de ovario en una población de mujeres que se presentaron en centros de atención primaria. Las comparaciones se efectuaron con 128 pacientes con masas ováricas que fueron vigiladas por sus síntomas previamente a la cirugía, y antes de que se estableciera el diagnóstico de cáncer o tumor benigno.

Material y métodos

A las participantes se les entregó una lista de 20 síntomas que están típicamente relacionados con el cáncer de ovario y que incluían dolor, dificultades para la alimentación, síntomas abdominales, vesicales, intestinales, menstruales, relacionados con el coito y constitucionales. Se les pidió que los evaluaran en una escala de gravedad de 5 puntos. Se recolectaron además datos sobre edad, raza, cantidad de partos, educación, antecedentes médicos y motivos para la visita clínica, durante un período de 6 meses. Un segundo grupo de mujeres que habían sufrido cirugía para remover una masa pélvica u ovárica llenaron un formulario idéntico con respecto a los síntomas durante el año anterior. Las correlaciones estadísticas se consideraron significativas con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

En los centros de atención primaria, 1 709 mujeres completaron la encuesta a lo largo del período de 6 meses. La edad media fue de 45 años y 430 de las pacientes efectuaron la visita para un examen general, 224 para mamografía y 1 055 por problemas concretos. Entre las mujeres que se presentaron para atención primaria, 95% informaron por lo menos un síntoma en el último año. Los más comunes fueron dolor lumbar (60%), astenia (52%), dispepsia (37%), trastornos del tracto urinario (35%), constipación (33%) y dolor abdominal (28%). El número promedio de síntomas fue 4, y la gravedad promedio estuvo entre 2 y 3. En el 72% de los casos los síntomas se produjeron por lo menos 1 vez por mes. Entre las 128 mujeres con masas pélvicas que completaron la encuesta de síntomas, 84 tenían lesiones benignas o tumores de bajo grado de malignidad. En las pacientes con enfermedad benigna la edad media fue de 55 años, y el 95% habían informado síntomas durante el

año previo. El promedio de síntomas fue 4 y el promedio de síntomas recurrentes fue 2. En el grupo con neoplasias malignas la edad media fue de 55 años, y el 94% de las mujeres informaron síntomas durante el año anterior, con el 67% que habían tenido síntomas recurrentes. El promedio de síntomas fue 8 y el de síntomas recurrentes, 4.

Comentario

Durante la última década, los esfuerzos de investigación se han centrado en los protocolos de detección y diagnóstico de cáncer de ovario en estadios tempranos. Desgraciadamente, alcanzar ese objetivo ha sido dificultoso y hasta el presente no se demostró que las estrategias de vigilancia o las pruebas de pesquisa sistemática hayan reducido la mortalidad debida a cáncer de ovario. Dado que 80% a 90% de las mujeres que presentarán neoplasias de ovario no tienen antecedentes familiares de esa enfermedad y que la pesquisa en la población general todavía no es efectiva, es importante para las pacientes y para los médicos conocer los síntomas del cáncer de ovario para poder establecer el diagnóstico lo más rápidamente posible. Teóricamente el diagnóstico precoz llevará a la detección del tumor en estadios tempranos, cuando la oportunidad de curación es significativamente mayor. Aun si ese diagnóstico precoz por medio de la sintomatología no produce la detección de la enfermedad en estadios tempranos, permitirá efectuar una óptima citorreducción en la enfermedad avanzada. El presente estudio, al igual que otros previos, demuestra que con frecuencia se detectan síntomas en mujeres con cáncer de ovario: el 94% de las pacientes había tenido síntomas durante el año previo y el 67% había presentado síntomas recurrentes. Los síntomas informados con más frecuencia fueron distensión e incremento del tamaño abdominal, astenia, síntomas del tracto urinario y dolor pelviano o abdominal. Las mujeres que se presentan para consulta en los centros de atención primaria tienen también frecuentemente síntomas que pueden ser relacionados con el cáncer de ovario. El 95% había presentado por lo menos 1 síntoma durante el año anterior y el 72% tenía síntomas recurrentes. A medida que la mujer envejece, casi todos los síntomas se hacen menos frecuentes y menos graves, lo que enfatiza la importancia de no atribuir los síntomas típicos del cáncer de ovario al proceso de envejecimiento. Otro hecho que distingue a las mujeres con cáncer de ovario de aquéllas que no lo presentan, es la gravedad y la frecuencia de los síntomas. Comparadas con las mujeres en la población general, el dolor abdominal y pelviano, la distensión, la constipación y el aumento del tamaño abdominal son significativamente más graves entre las pacientes con cáncer de ovario. La duración de los síntomas es otro tema en el que se encontraron diferencias significativas en el presente ensayo, entre mujeres con neoplasias benignas o malignas, en comparación con las que se presentaron en los centros de atención primaria. En general, las mujeres con masas ováricas tenían síntomas con mediana de duración de 3 a 6 meses y aquellas que concurren a los centros de atención primaria por síndrome de colon irritable u otras enfermedades tenían síntomas con una mediana de duración de 12 meses a 2 años. Otra diferencia importante entre las mujeres con cáncer de ovario y aquellas que no lo tenían fue el número de síntomas que experimentaron. En el presente ensayo, el promedio de síntomas entre las mujeres con cáncer de ovario fue 8, en comparación con 4 en la población de atención primaria, y los promedios de síntomas recurrentes fueron 4 y 2, respectivamente ($p = 0.01$). También se encontraron diferencias significativas en el promedio de síntomas entre las mujeres con tumores benignos y las que presentaban neoplasias. El promedio de síntomas en las pacientes con tumores benignos fue 4, en comparación con 8 en las pacientes con cáncer de ovario, y el promedio de síntomas recurrentes fue 2 en comparación con 4, respectivamente. Mientras que el presente estudio comprobó que las mujeres que concurrían a centros de atención primaria con frecuencia tenían síntomas difusos que podían estar asociados con cáncer de ovario, la diferencia importante fue que esos síntomas eran menos graves y menos frecuentes cuando se compararon con los de las pacientes que padecían cáncer de ovario. Típicamente, los síntomas aparecen 2 o 3 veces por mes y están frecuentemente asociados con las menstruaciones, lo que podría explicar por qué esos síntomas difusos comienzan a ser menos comunes y frecuentes a medida que la mujer envejece. Además, las mujeres con cáncer de ovario presentan síntomas de reciente aparición y múltiples manifestaciones que coexisten. El estudio agrega mayor evidencia, concluyen los autores, de que el cáncer de ovario no es una enfermedad silenciosa. Es importante enfatizar que la mayoría de las pacientes que presentaron síntomas de la lista de 20 trastornos estudiados no tenían cáncer de ovario. Sin embargo, este estudio inicial brinda mayor definición de los síntomas típicamente asociados, agregan, con el cáncer de ovario y proporciona información de valor tanto para las mujeres como para sus médicos. Los síntomas más graves, más frecuentes que lo esperado y de más reciente aparición justifican mayor investigación diagnóstica. Es más probable que esos síntomas se asocien con masas ováricas, muchas de las cuales pueden ser malignas.

EL RITUXIMAB PRESENTA TOXICIDAD SINERGICA CON FLUDARABINA-CICLOFOSFAMIDA

Mannheim, Alemania

La adición de rituximab a dosis estándar de fludarabina/ciclofosfamida en el tratamiento del linfoma no Hodgkin recidivado puede producir un aumento significativo en las trombocitopenias graves y prolongadas, especialmente entre pacientes ancianos.

European Journal of Haematology 73(4):251-257, Oct 2004

Autores:

Leo E¹, Scheuer L¹, Schmidt-Wolf IG² y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

¹Department of Haematology-Oncology and Rheumatology, University of Heidelberg Medical Center, Heidelberg; ²Department of Haematology-Oncology, University of Bonn Medical Center, Bonn; Red Cross Blood Service of Baden-Wuerttemberg and Hessen, Institute of Transfusion Medicine and Immunology and the Faculty of Clinical Medicine of the University of Heidelberg, Mannheim; Alemania

Título original:

[Significant Thrombocytopenia Associated with the Addition of Rituximab to a Combination of Fludarabine and Cyclophosphamide in the Treatment of Relapsed Follicular Lymphoma]

Título en castellano:

Trombocitopenia Significativa Asociada con la Adición de Rituximab a una Combinación de Fludarabina y Ciclofosfamida en el Tratamiento del Linfoma Folicular en Recidiva

Introducción

Hasta hace poco tiempo todos los intentos por mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con linfomas no Hodgkin (LNH) habían fracasado. Esta situación ha cambiado durante los últimos años, debido especialmente al uso de fludarabina e inmunoterapia con anticuerpos monoclonales como el rituximab. La fludarabina (Flu) presenta tasas de remisión al menos comparables con las de la quimioterapia estándar (CHOP), mientras que el rituximab constituye actualmente el tratamiento de referencia de LNH, dado que con su utilización se logran importantes tasas de remisión y supervivencia libre de progresión en el linfoma indolente y aumenta la supervivencia en pacientes con linfoma difuso de células grandes (LDCG) en combinación con CHOP. Los autores estudiaron la seguridad y eficacia de una combinación de estos agentes en un estudio de fase II en el cual se utilizó rituximab (Ri) con un tratamiento estándar de fludarabina/ciclofosfamida (Flu/Cy).

Métodos

Se planificó la aleatorización de 120 pacientes para recibir tratamiento con Ri a la dosis de 375 mg/m² por vía intravenosa (IV) el día 1 junto con quimioterapia en los ciclos 1 y 2 (cohorte A), o con quimioterapia en los ciclos 5 y 6 (cohorte B), o en los ciclos 4 y 5, si se lograba remisión completa (RC) luego de 3 ciclos. Se administró Flu a la dosis de 25 mg/m² en los días 2-5 por vía IV y ciclofosfamida (Cy) a la dosis de 750 mg/m² IV en el día 2 durante 6 ciclos (o 5 si había RC luego del tercer ciclo). Uno de los objetivos principales fue investigar el momento óptimo para la administración de Ri cuando se lo usa combinado con quimioterapia estándar. Se desconoce si es mejor su administración temprana (para reducción del volumen), tardía (para el tratamiento de la enfermedad residual mínima), o en forma continua durante el tratamiento y como mantenimiento. El intervalo entre ciclos fue de 28 días; transcurridos 3 y 6 ciclos se realizó la reestadificación. Fueron tratados 18 pacientes, 10 en una fase piloto en la cohorte A y luego otros 8 aleatorizados entre las cohortes A y B. Uno de los pacientes fue excluido. El promedio de seguimiento fue de 12.1 meses.

Resultados

La tasa de respuesta general del grupo de intención de tratar fue del 88% (15 de 17 pacientes), con RC en el 35% (6 de 17) y remisión parcial (RP) en el 53% (9 de 17). De los 17 pacientes, 2 no respondieron al tratamiento (uno con enfermedad estable y otro con enfermedad progresiva); la

terapia debió suspenderse abruptamente en 6 pacientes debido a toxicidad hematológica grave. Respecto de las complicaciones infecciosas, 1 paciente desarrolló bronquitis y herpes zóster durante el tratamiento, y 2 fallecieron, uno por sepsis a los 2 meses postratamiento y otro por neumonía causada por *Pneumocystis carinii* a los 6 meses postratamiento (en este caso, la profilaxis se había interrumpido 2 meses después de finalizada la terapia). Dos pacientes fallecieron por enfermedad progresiva a los 8 y 9 meses de finalizado el estudio. Sobre el total de 17 pacientes, se presentó leucopenia prolongada grado III en 4 de ellos y grado IV en 7. Seis de los 17 pacientes estuvieron afectados por trombocitopenia grados III/IV (1 en grado III, 5 en grado IV). La trombocitopenia de grados III/IV tuvo una duración promedio de 5.3 meses (rango 1 a 17 meses), y se presentó dentro de los 10-75 días después de la última administración de Ri (media 32 días). Sólo 4 de estos 6 pacientes presentaron recuperación espontánea luego de una media de 2 meses (rango 1 a 3 meses), 1 falleció por enfermedad progresiva y otro recibió un autoinjerto, tras lo cual se recuperó. La aparición de trombocitopenias inesperadas y su gravedad condujeron a la culminación del estudio. El análisis de la información demostró que los pacientes que desarrollaron trombocitopenia eran significativamente de mayor edad que los que no la habían padecido; el recuento plaquetario basal también fue levemente inferior en aquéllos (media 169/nl vs. 238/nl). Ningún otro parámetro clínico ni hematológico mostró diferencias entre los grupos. De los 4 pacientes evaluados con trombocitopenia prolongada, sólo en 1 de ellos las pruebas de inmunofluorescencia plaquetaria y la inmovilización de antígenos plaquetarios con anticuerpos monoclonales (PIFT/MAIPA) ofrecieron evidencia de trombocitopenia autoinmune; la citología de la médula ósea demostró importante reducción de megacariocitos en 5 de los 6 pacientes con trombocitopenia, lo que indicaría una causa tóxica y no autoinmune como causa predominante de la trombocitopenia.

Discusión

Este informe sugiere que el uso de una combinación de Flu, Cy y Ri en pacientes con linfoma folicular recidivado puede asociarse con trombocitopenia grave y prolongada, especialmente en personas mayores de 60 años. La adición del Ri a la combinación de Flu/Cy puede ser el factor responsable del aumento de la toxicidad. Se ha determinado que la Flu produjo varios fenómenos autoinmunes. También la combinación de trimetoprima/sulfametoxazol usada para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* puede causar trombocitopenia en algunas ocasiones. Por último, el tratamiento con Ri puede inducir trombocitopenia, especialmente cuando se lo usa en altas dosis. El análisis de estudios previos que utilizaron Flu/Cy sin Ri no demostró aumento de la tasa de trombocitopenia en pacientes con LNH indolente. El uso de Flu/Cy podría ser adecuado para pacientes con LNH indolente, en tanto que el Ri sumaría toxicidad med ular. No es posible excluir la posibilidad de que la disminución de la dosis de Flu, la no utilización de Cy, o la disminución del número de ciclos pudo haber evitado la toxicidad observada en el estudio. En conclusión, el presente estudio sugiere que la adición de Ri a dosis estándar de Flu/Cy para el tratamiento del LNH recidivado puede producir un aumento significativo en las trombocitopenias graves y prolongadas –especialmente entre pacientes ancianos–, cuya causa sea probablemente tóxica y no autoinmune.