

## ❖ ADENOCARCINOMAS BIEN DIFERENCIADOS

La mayoría de los pacientes que presentan neoplasias de sitio primario desconocido son portadores de adenocarcinomas bien diferenciados (54%). Los rasgos comunes de estos pacientes, en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad son los siguientes: metástasis múltiples en territorios viscerales, usualmente pulmón y/o hígado, además de afectación ósea, y deficiente capacidad funcional física o estado clínico general. Paralelamente, los adenocarcinomas bien diferenciados de origen desconocido comúnmente presentan droga-resistencia, es decir son refractarios a la quimioterapia.

Por lo tanto, estos enfermos, habitualmente no califican para efectuar terapias oncoespecíficas, planificándose exclusivamente tratamientos de “apoyo” paliativo.

En los pacientes con adenocarcinoma bien diferenciado, el criterio de tratamiento oncológico estará basado mandatoriamente en el estado general; o sea aquellos que se presentan con escasas manifestaciones clínicas u oligosintomáticos, esencialmente sin déficit nutricional, disminución de la curva ponderal escasa y actividad física conservada, podrán ingresar en estrategias de tratamiento investigacional, basadas en regímenes de quimioterapia empírica.

Se han ensayado numerosas drogas citostáticas en el adenocarcinoma bien diferenciado de primario desconocido, ya sea en modalidad de agente único (monoquimioterapia) o combinando drogas (poliquimioterapia). Habitualmente los protocolos de experimentación clínica en esta patología se han diseñado implementando quimioterapia en combinación basada en cisplatino y/o fluoruracilo. Las tasas de respuestas globales habitualmente no exceden el 30% (20 a 40%), las remisiones completas son inusuales y aún en los pacientes respondedores no se incrementa la sobrevida. Es fundamental evaluar la eficacia del tratamiento instaurado en 6 a 8 semanas; ante inexistencia de respuesta terapéutica, se deberá discontinuar la quimioterapia y rotar a tratamiento de sostén paliativo.

En un ensayo que incluía enfermos portadores de adenocarcinomas bien diferenciados (y carcinomas indiferenciados) de primario desconocido utilizando: quimioterapia en combinación, basada en carboplatino, taxol y etopósido. Con este protocolo se obtuvo en el grupo de adenocarcinomas bien diferenciados (31 pacientes), 52% de respuestas totales, siendo la sobrevida media de 13 meses.

Este estudio entonces, estimulo la realización de nuevos ensayos clínicos terapéuticos en el adenocarcinoma bien diferenciado de primario desconocido, grupo que como ya expusimos previamente se caracteriza por sensibilidad marginal a las terapias oncológicas.

En un reciente estudio fase III multicéntrico se randomizaron 198 pacientes a recibir quimioterapia de primera línea empleando paclitaxel, carboplatino y etopósido (PCE) versus gencitambina e irinotecan, ambos programas seguidos de gefitinib. En este ensayo fase III, uno de los más importantes por el número de pacientes efectuados en CPD a la fecha los pacientes recibieron entre 4 a 6 ciclos de quimioterapia; a posteriori, en aquellos enfermos que presentaron respuesta terapéutica se planifico terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. El estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida media global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta. En comparación PCE con gemcitabina/irinotecan la sobrevida media a dos años fue 15% versus 18%, la

sobrevida media global 7.4 meses versus 8.5 meses, la sobrevida libre de progresión 3.3 meses versus 5.3 meses y la tasa de respuesta fue 18% en ambas ramas. Los autores concluyen que la combinación gemcitabina/irinotecan tiene un perfil de toxicidad más favorable. El ensayo no detectó diferencia en eficacia con la adición de gefitinib. Basado en los datos de este estudio la utilización de gefitinib no tiene actividad significativa como agente único de mantenimiento.

El análisis global de todos los estudios de quimioterapia en el cáncer de primario desconocido con rasgos de pronostico desfavorable: deterioro de la capacidad funcional física "performance status" Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 o mayor en comparación con el performance status ECOG de 0 o 1, presencia de metástasis hepáticas, hipoalbuminemia y elevación del nivel serico de láctico dehidrogenasa no existe diferencia en sobrevida entre el adenocarcinoma bien diferenciado y el carcinoma indiferenciado.

En el extenso grupo de enfermos con adenocarcinomas bien diferenciados, cuatro subgrupos (todos relativamente pequeños) identificados en base a rasgos patológicos y clínicos, tendrán posibilidad de tratamiento específico.

#### ❖ **METÁSTASIS DE ADENOCARCINOMA BIEN DIFERENCIADO, A NIVEL DE NÓDULO LINFÁTICO AXILAR EN PACIENTES MUJERES.**

Deberá presumirse cáncer de mama metastático en una mujer que presente invasión ganglionar linfática axilar producida por adenocarcinoma. La linfadenopatía en territorio axilar puede representar la existencia de carcinoma de mama potencialmente tratable con intención curativa.

Aun cuando el examen físico, mamografía, ecografía y resonancia nuclear magnética resulten normales, deberá planificarse tratamiento local, similar al cáncer de mama con sitio primario conocido, estadio 2. El mismo incluirá mastectomía radical modificada o cirugía conservadora (remoción de cuadrantes externos) y linfadenectomía axilar.

En el 40 a 70% de los casos puede documentarse cáncer de mama oculto en esas pacientes que, habitualmente son tumores intraductales menores a 2 cm de diámetro.

El pronóstico es semejante al de mujeres con cáncer de mama, estadio II.

Se está evaluando como opción a la cirugía mamaria, la realización de terapia radiante sobre el volumen de la glándula, secuencial a la disección ganglionar linfática axilar.

Ulteriormente al tratamiento local, deberá instaurarse terapia adyuvante química y/o hormonal como en el cáncer de mama, etapa 2. En la enferma que presente metástasis ganglionares axilares en adición a otros sitios de enfermedad: hígado, pulmón y/o hueso, el diagnóstico de presunción es de cáncer de mama metastático; aunque todavía no existe terapia curativa disponible, estas mujeres podrían beneficiarse con el tratamiento de los tumores mamarios avanzados.

#### ❖ **METÁSTASIS DE ADENOCARCINOMA BIEN DIFERENCIADO EN PERITONEO EN PACIENTES MUJERES. SÍNDROME DE CARCINOMATOSIS EXTRA-OVÁRICA SEROSO-PAPILAR.**

La invasión metastática a nivel de la serosa peritoneal es usual en pacientes mujeres con adenocarcinoma de ovario.

Sin embargo, en algunos casos el sitio original del tumor no puede ser descubierto, aún a posteriori de exploración abdominal.

En muchas de esas enfermas, las metástasis peritoneales presentan rasgos histopatológicos que sugieren adenocarcinoma ovárico.

Esta entidad o síndrome fue denominado carcinoma extra-ovárico seroso multifocal o carcinoma seroso-papilar peritoneal.

Existen reportes de excelentes respuestas terapéuticas en reducido número de pacientes mujeres portadoras de este síndrome, tratadas con quimioterapia basada en cisplatino. A todas las pacientes se les efectuó laparotomía exploradora, con el racional de realizar la máxima citorreducción quirúrgica; ulteriormente se planificó administración de quimioterapia útil para cáncer epitelial de ovario.

La tasa de respuesta al tratamiento fue de 32 a 40% y algunas pacientes en las series presentadas tuvieron sobrevividas mayores a dos años.

Por lo tanto, las pacientes con carcinomatosis peritoneal, aún sin masa anexial identificada, deben ser abordadas terapéuticamente como el adenocarcinoma de ovario; es decir cirugía oncológica "agresiva", removiendo masa tumoral (citorreducción) y secuencialmente poliquimioterapia, con regímenes basados en platino.

❖ **METÁSTASIS DE ADENOCARCINOMA BIEN DIFERENCIADO EN HUESO, DE TIPO OSTEOCONDENSANTE O BLÁSTICO PREDOMINANTE, CON ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO SÉRICO INCREMENTADO Y/O TISULAR POSITIVO, EN PACIENTE VARÓN.**

Aquellos pacientes que presenten metástasis óseas difusas, preponderantemente ósteo-condensantes, pero incluso con lesiones líticas, elevación del antígeno prostático específico sérico y/o positivo en tejido metastático, determinado por inmunohistoquímica, sin masa ocupante prostática, deberán recibir terapia hormonal similar cáncer prostático, incluso aunque los rasgos clínicos del síndrome no sean indudables de dicho tumor, por ejemplo, predominancia de metástasis óseas líticas.

Será racional también implementar hormonoterapia empírica (bloqueo androgénico) en un paciente varón añoso, con metástasis óseas blásticas, pero sin documentación de antígeno prostático específico sérico y/o tisular, ni lesión prostática (palpatoriamente y por ultrasonido transrectal).

Los resultados terapéuticos son extrapolables a las obtenidas en el cáncer prostático de sitio primario conocido.

❖ **METÁSTASIS DE ADENOCARCINOMA BIEN DIFERENCIADO, QUE ENVUELVE NÓDULO LINFÁTICO PERIFÉRICO SOLITARIO**

Infrecuentemente, la presentación del adenocarcinoma bien diferenciado de primario desconocido puede afectar de forma aislada o solitaria un nódulo linfático en los territorios del cuello, axila o ingle.

Se han descrito largas sobrevividas en algunos casos de estos pacientes, empleando disección linfoganglionar quirúrgica, terapia radiante local o ambos.

