

## ❖ CARCINOMA INDIFERENCIADO Y ADENOCARCINOMA INDIFERENCIADO

Como ya comentamos, efectuando procedimientos patológicos especiales y además, apoyándose en rasgos clínicos distintivos el 7 a 8% de los carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados se re categorizan, el 4% como linfomas, el 3% melanoma y sarcoma y el 1 a 2% tumores germinales extra gonadales.

Los mismos recibirán el tratamiento correspondiente específico de acuerdo con cada tumor. El 27% remanente, continúa clasificándose dentro del grupo de carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados (incluyendo en esta familia de tumores de primario desconocido, a las neoplasias neuroendocrinas indiferenciadas y a los blastomas germinales-símil.

Reportes anecdóticos a principios de la década del '80, documentaban respuestas completas utilizando quimioterapia basada en cisplatino, en algunos pacientes jóvenes con carcinoma pobremente diferenciado de sitio primario desconocido. Muchos de esos pacientes presentaban rasgos clínicos típicos de tumores germinales extra gonadales; se planteó en ese momento la hipótesis de que estas neoplasias, serían tumores de células germinales atípicas histológicamente y este hecho explicaría la excelente respuesta a la quimioterapia.

En 1986, Greco y Hainsworth presentaron los resultados terapéuticos en 62 pacientes (51 varones y 11 mujeres) portadores de carcinoma pobremente diferenciado y adenocarcinoma pobremente diferenciado tratados con cisplatino, vinblastina y bleomicina con o sin adriamicina, quince pacientes (12 varones y 3 mujeres, 24%) tuvieron remisión completa (9 de esos enfermos, estuvieron libres de tumor, más de ocho años luego de completados el tratamiento) y 23 (37%) respondieron al tratamiento, 4 (12%) presentaron respuesta completa y 2 (6%) continuaron en remisión 20 y 21 meses después de la terapia. Nuevos ensayos confirmaron estos resultados.

En 1992, Hainsworth, Johnson y Greco reportaron, el estudio de 220 pacientes, tratados a lo largo de 12 años con regímenes de quimioterapia que contenían cisplatino (104, recibieron cisplatino, vinblastina y bleomicina con o sin adriamicina y 116 recibieron cisplatino y etopósido con o sin bleomicina); 58 (26%) tuvieron respuesta completa, siendo la tasa de sobrevida libre actuarial, a 10 años de 16%.

En la proteiforme constelación de los carcinomas indiferenciados de primario desconocido, encontramos entidades significativamente respondedoras o quimiosensibles: pondremos énfasis en dos síndromes, los tumores de células germinales atípicos histológicamente y los tumores neuroendocrinos. Los primeros, pueden ser diagnosticados a través de anomalía en el cromosoma 12, descrita en pacientes jóvenes varones con metástasis en estructura de la línea media; estos individuos varones tienen elevada respuesta a la quimioterapia basada en cisplatino. Los segundos, usualmente son identificados con microscopia electrónica; estos tumores son también altamente respondedores a la terapia con platino. En un ensayo clínico, 18 de 23 pacientes con neoplasias neuroendocrinas de primario desconocido, respondieron al tratamiento, 6 con respuesta completa y 3 fueron largos sobrevividores libres de enfermedad.

Existen rasgos clínicos predictivos de droga-respuesta en los tumores indiferenciados de primario desconocido, estos factores pronósticos son (en orden de importancia), tumor metastático localizado predominantemente en retroperitoneo o ganglios linfáticos periféricos, metástasis limitadas en uno o dos sitios, bajo grupo etéreo y no historia de tabaquismo.

En la última década con el desarrollo de nuevas drogas quimioterápicas y agentes dirigidos se diseñaron numerosos ensayos fase II prospectivos. Nueve estudios secuenciales fueron reportados por Minnie Pearl Cancer Research Network (MPCRN) desde 1997, incluyendo 692 pacientes con cáncer de primario desconocido. Estos estudios utilizaron combinaciones de quimioterapia que incluyeron paclitaxel, docetaxel, cisplatino, carboplatino, gemcitabina, irinotecan, capecitabina, oxaliplatino, bevacizumab y erlotinib, ya sea como terapia de primera línea o de segunda línea. Solamente aquellos pacientes no identificados con rasgos de pronóstico favorables fueron reclutados en los ensayos de tratamiento de primera línea. De los 396 pacientes incluidos en los primeros cinco estudios realizados por el MPCRN la tasa de respuesta objetiva fue de 30 % con 24 % de repuestas parciales y 6 % de respuestas completas. La sobrevida global media fue 9.1 meses; siendo la sobrevida al año de 38 %, a los cinco años 10 % y a los 10 años 8%. La sobrevida media libre de progresión fue de 5 meses con sobrevida libre de progresión al año de 17%, a los cinco años 4% y a los 10 años 3%. La comparación de los varios regimenes tratamiento ensayados no documento diferencias significativas en la sobrevida entre los diferentes grupos. Por lo tanto, en la actualidad la estrategia terapéutica primaria en el cáncer de primario desconocido subgrupos adenocarcinoma bien diferenciado e indiferenciado y carcinoma indiferenciado incluirá quimioterapia empírica de primera línea empleando carboplatino y paclitaxel con o sin etoposido o gemcitabina e irinotecan. Finalmente pondré énfasis en ciertos subgrupos específicos y distintivos de carcinomas pobremente diferenciados de primario desconocido.