

❖ CARCINOMA NEUROENDOCRINO

Los carcinomas neuroendocrinos constituyen una familia de tumores con muchas variables biológicas y clínicas. Si bien ciertos carcinomas neuroendocrinos son fácilmente identificados a través de microscopía óptica, no es inusual que los carcinomas neuroendocrinos indiferenciados sean inicialmente diagnosticados como carcinomas pobremente diferenciados. La especificidad de las tinciones de inmunoperoxidasa ha generado un incremento en el diagnóstico de carcinomas neuroendocrinos indiferenciados.

El carcinoma neuroendocrino de origen primario desconocido es dividido en dos categorías con el objeto de la planificación terapéutica. Los carcinomas neuroendocrinos de bajo grado son frecuentemente reconocidos por microscopía óptica y tienen rasgos típicos de tumores carcinoideos o de tumores de células de los islotes.

Los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (incluyendo los carcinomas anaplásicos a pequeñas células) son frecuentemente diagnosticados por tinción de inmunoperoxidasa positiva para cromogranina, sinaptofisina y/o enolasa neuroespecífica; comúnmente presentan una evolución clínica agresiva.

❖ CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE BAJO GRADO

Los carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados (tipo carcinoide) de origen primario desconocido metastatizan comúnmente en hígado. Al igual que otros tumores carcinoideos típicos estos tumores tienen una biología errática o indolente. No es infrecuente que presenten síndromes mediados por la secreción tumoral de sustancias vasoactivas.

La estrategia terapéutica estará basada en las pautas convencionales del tumor carcinoide metastático. La producción neoplásica de sustancias vasoactivas es frecuentemente bloqueada con análogos de la somatostatina. Estas drogas pueden además generar estatismo tumoral durante largos períodos y en algunas ocasiones involución tumoral. Tratamientos locales (quimioembolización, ablación por radiofrecuencia, resección hepática) pueden ser procedimientos útiles.

Los tumores neuroendocrinos de bajo grado son relativamente resistentes a la quimioterapia siendo el tratamiento con regímenes en combinación usualmente desaconsejado. Algunas respuestas se obtienen con programas basados en fluoruracilo.

❖ CARCINOMA NEUROENDOCRINO INDIFERENCIADO

El carcinoma neuroendocrino indiferenciado presenta frecuentemente una rápida tasa metabólica o proliferativa. Las regiones de afectación tumoral son variables, es común la presencia de metástasis viscerales masivas.

Los carcinomas neuroendocrinos de alto grado son altamente sensibles a quimioterapia en combinación. En la serie reportada por Hainsworth la tasa global de respuesta fue elevada y la tasa de respuestas completas fue de 28% en un grupo de 51 pacientes tratados con quimioterapia basada en cisplatino-etopósido. En un estudio adicional el mismo autor confirmó la droga-sensibilidad de este grupo de tumores. En una serie de 32 pacientes tratados prospectivamente con paclitaxel, carboplatino y

etopósido la tasa de respuesta fue de 46% con tasa de supervivencia actuarial a 1 y 2 años de 49% y 38% respectivamente.

Consecuentemente los enfermos con carcinoma neuroendócrino pobremente diferenciado deben ser tratados mandatoriamente con quimioterapia empírica en combinación. En la actualidad los programas multidroga de elección son los que asocian paclitaxel-carboplatino-etopósido o platino-etopósido.

❖ VARÓN JOVEN CON RASGOS DE TUMOR GERMINAL EXTRAGONADAL

Los pacientes varones de bajo grupo etéreo que presenten carcinoma pobremente diferenciado con rasgos clínicos de tumor germinal extragonadal (malignidad ubicada en retroperitoneo o mediastino; y elevación de los niveles séricos de gonadotropina coriónica humana o alfa fetoproteína) deberán ser tratados con estrategias de quimioterapia en combinación pertinentes a tumores germinales extragonadales. La poliquimioterapia empírica basada en cisplatino genera un número significativo de remisiones completas y prolongadas sobrevividas.

Como ya expuse previamente en este subgrupo de carcinomas pobremente diferenciados tiene un rol relevante el análisis genético molecular (isocromosoma en el brazo corto del cromosoma 12).

Ensayo de quimioterapia empírica basada en cisplatino asociado a etopósido en carcinomas indiferenciados, adenocarcinomas indiferenciados y bien diferenciados de sitio primario desconocido

Entre 1996 y 2004 en el IOAHR realice (tesis Doctoral de la Universidad de Buenos Aires) un ensayo prospectivo no aleatorizado en pacientes con cáncer de primario desconocido. En este período se reclutaron 30 pacientes portadores de adenocarcinoma bien diferenciado, adenocarcinoma indiferenciado y carcinoma indiferenciado de primario desconocido. Todos los pacientes fueron tratados con el programa de quimioterapia empírica basado en cisplatino asociado a etopósido.

El objetivo primario de este estudio fue determinar tasa de respuesta, duración de respuesta y tasa de supervivencia en los pacientes con cáncer de primario desconocido en las variedades histopatológicas: carcinoma indiferenciado, adenocarcinoma indiferenciado y adenocarcinoma bien diferenciado, empleando el programa de quimioterapia empírica basado en cisplatino asociado con etopósido.

Como objetivo secundario se esperaba determinar factores pronósticos en los pacientes sensibles al régimen cisplatino - etopósido en grupos histopatológicos de cáncer primario desconocido más quimiosensibles y realizar la evaluación de los sitios metastáticos que presentan mayor respuesta terapéutica.

El diseño del estudio fue cerrado, no multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado. Los pacientes recibieron cisplatino 100 mg/m² endovenoso el día 1 y etopósido 100 mg/m² endovenoso el día 1, 2 y 3, los ciclos se repitieron cada 21 días y a posteriori del segundo ciclo de tratamiento se efectuó valoración terapéutica. Aquellos pacientes que presentaron respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable realizaron 2 ciclos adicionales de quimioterapia completando 4 en total.

La muestra consistió en 30 pacientes evaluables para respuesta con diagnóstico inmunopatológico documentado de los grupos de cáncer de primario desconocido: adenocarcinoma diferenciado e indiferenciado, carcinoma indiferenciado, vírgenes de quimioterapia. Los pacientes deberían presentar enfermedad mensurable clínica y radiológicamente.

En la instancia pretratamiento se realizó el diagnóstico anatomopatológico para el cual los pacientes fueron evaluados por medio de microscopía óptica e inmunopatología, obteniéndose una relación porcentual de 56,7 % de adenocarcinoma bien diferenciado, 16,7 % adenocarcinoma indiferenciado y 26,7 % carcinoma indiferenciado. Ulteriormente se transformaron estas tres categorías diagnósticas en dos que están comprendidas por pacientes que presentaban adenocarcinoma bien diferenciado (57, 7 %) y adenocarcinoma indiferenciado y carcinoma indiferenciado (43, 3 %)

Al evaluar la capacidad funcional física o "performance status" por escala de Zubrod se obtuvieron valores de 10%: 0, 86,7%: 1 y 3,3%:2

En la evaluación de sitios de localización de la enfermedad mensurable y/o evaluable el 60% fue nodal, 46,7% pulmonar y 30% intraabdominal.

Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral fueron los siguientes:

En relación con el objetivo primario la respuesta global al tratamiento fue de 46,6 %, la remisión completa 23,33 %, remisión parcial 10 %, enfermedad estable 13,3 %.

La duración de la respuesta en meses fue de remisión completa 50,3 meses y remisión parcial 6,8 meses. La sobrevida global en los casos de remisión completa 21,7 meses, en los de remisión parcial enfermedad estable 9 meses y cuando se presentó progresión intraquimioterapia 5,7 meses.

Con relación a los objetivos secundarios la respuesta al tratamiento por diagnóstico histopatológico en los adenocarcinomas bien diferenciados (57.3% de la muestra) la remisión completa de la enfermedad se presentó en un 17,6%, como enfermedad estable y remisión parcial en un 11,8% y progresión metastática en un 64,4%. En el caso de adenocarcinoma/ carcinoma indiferenciado, la remisión completa se observó en un 30,8%, la enfermedad estable y remisión parcial en 38,5% de los pacientes y la progresión metastática en el 30,7%.

En cuanto a los subgrupos histopatológicos de cáncer primario desconocido de mayor quimiosensibilidad, si bien, debido al escaso número de la muestra, no adquirió fuerza estadística, las tendencias en este estudio demuestran que el subgrupo de tumores indiferenciados, carcinoma indiferenciado y adenocarcinoma indiferenciado presentó notable diferencia en la respuesta terapéutica confrontándolo con el subgrupo de tumores diferenciados.

De los 13 pacientes de la cohorte con malignidades indiferenciadas 4 presentaron remisión completa, 3 remisión parcial y 3 enfermedad estable (incluso 1 paciente que progresó en el segundo ciclo de quimioterapia alcanzó remisión completa con quimioterapia de segunda línea basada en gemcitabina).

Todos los pacientes en remisión completa fueron largos sobrevividores; la fase libre de enfermedad tumoral en el 20% de pacientes con respuesta completa fue en promedio de 50,33 meses.

En los que progresaron intraquimioterapia el promedio de sobrevida fue de 5,72 meses. Globalmente, el 69,3 % de los carcinomas y adenocarcinomas indiferenciados de primario desconocido fue sensible al régimen de quimioterapia empírica basada en

platino. Inversamente, los resultados terapéuticos en el adenocarcinoma bien diferenciado fueron disímiles, presentando sensibilidad el 28,6 % de los pacientes. En cuanto a la evaluación del sitio metastásico que presenta mayor respuesta terapéutica, las metástasis nodales linfáticas dominantes en el síndrome tumoral presentaron indudable y significativa droga-sensibilidad (47,1 % respuesta total + respuesta parcial). En oposición, la metastatización en hígado tuvo deficiente evolución debido a marcada quimiorrefratariedad (55,6 % de progresión metastásica); por lo tanto, la mayoría de los pacientes que presentaron respuesta al régimen de quimioterapia empírica basado en cisplatino y etopósido, muchos de ellos sobrevivientes a largo término, eran portadores de carcinomas indiferenciados con metástasis preponderantes en áreas linfoganglionares.

Conclusiones

El presente ensayo demostró que: 1. La mayor respuesta a la terapia específica del carcinoma indiferenciado de primario desconocido, constituye a este grupo en distintivo con respecto al adenocarcinoma bien diferenciado de primario desconocido aun cuando la muestra es limitada para alcanzar poder estadístico. 2. Que la enfermedad metastásica de tumor primario desconocido limitada predominantemente a sitios nodales linfáticos de línea media (retroperitoneo y mediastino) o de áreas periféricas presenta un incremento de la droga-sensibilidad en comparación con las metástasis viscerales. 3. En esta serie de 30 pacientes reclutados prospectivamente en 8 años se obtuvo una tasa global de respuesta con el programa de quimioterapia empírica basada en cisplatino asociado a etopósido de 46,6%.