

❖ ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ACTUALES

Durante los últimos años, la introducción de nuevos agentes quimioterápicos con mecanismos de acción novedales ha incrementado el beneficio de la terapia sistémica en malignidades epiteliales comunes.

Estas drogas que incluyen: taxanos (paclitaxel y docetaxel), gemcitabina e inhibidores de la topoisomerasa 1 (irinotecan y topotecan) también han potenciado la eficacia terapéutica en el carcinoma de sitio primario desconocido.

- **Quimioterapia en combinación empírica basada en taxanos-platino**

En la primera evaluación de taxanos en la terapia empírica del carcinoma del primario desconocido, se evaluó la combinación de paclitaxel (200 mg/m²/ev/día 1), carboplatino (AUC 6/ev/día 1) y etoposido (50/100 mg/vo/alternativamente día 1 al 10); este programa ambulatorio se planificó a intervalo de 21 días; 4 ciclos en total en los pacientes respondedores. Se incluyeron en este estudio 64 enfermos con tumores indiferenciados y diferenciados de primario desconocido (31 presentaban adenocarcinoma diferenciado).

La respuesta global fue 47 % con 13 % de respuestas completas; la sobrevida media fue de 13 meses y el régimen fue bien tolerado particularmente cuando se lo comparó con previas combinaciones basadas en cisplatino.

Experiencias adicionales con este programa confirmaron los resultados iniciales; en un grupo de 77 pacientes la sobrevida fue de 11 meses, con sobrevida a 1 y 2 años de 48 % y 20 % respectivamente.

Consecuentemente, la sobrevida media de todos los ensayos empleando regímenes taxano-platino fue de 8 a 13 meses superior a la obtenida con los programas terapéuticos precedentes en comparación retrospectiva.

Como ya se consignó precedentemente, aguardando las conclusiones de los estudios randomizados o aleatorizados en curso, se considera que la terapia empírica basada en taxano-carboplatino o gemcitabina – irinotecan es la de elección en el tratamiento de inducción o primera línea para los pacientes con neoplasias de sitio primario desconocido (carcinomas indiferenciados, adenocarcinomas indiferenciados, tumores neuroendocrinos indiferenciados y adenocarcinomas bien diferenciados) que presenten buen estado general físico.

- **Gemcitabina**

Similar a los taxanos, la gemcitabina es una droga que tiene un rol potencial en el tratamiento del carcinoma de sitio primario desconocido.

En un ensayo se evaluó gemcitabina agente único como terapéutica de segunda línea en pacientes con carcinoma de primario desconocido. Treinta y nueve enfermos recibieron gemcitabina (1000 mg/m²/ev/días 1, 8 y 15, cada 28 días); el 79 % de los enfermos no había respondido a regímenes en combinación basados en taxano-platino. Aunque la tasa de respuesta objetiva fue solo 8 %, respuestas menores y mejoría de síntomas se obtuvieron en un 25 % de pacientes adicionales.

Más recientemente, se evaluó la combinación de paclitaxel, carboplatino y gemcitabina como terapia de primera línea en enfermos con cáncer de primario desconocido.

En un grupo de 113 pacientes los resultados de este programa fueron semejantes a los del régimen paclitaxel-carboplatino-etopósido; la sobrevida media fue de 9 meses y la tasa de sobrevida actuarial a uno o dos años fue del 42 % y 23 % respectivamente. En otro estudio, la combinación gemcitabina-irinotecan planificada como régimen de segunda línea generó 20 % de tasa de respuesta en un grupo de 40 pacientes que no habían respondido a paclitaxel-carboplatino-etopósido.

- **Irinotecan**

Este agente antineoplásico inhibidor de la topoisomerasa ha sido también empleado en los tumores de origen desconocido.

En un ensayo fase II se asoció irinotecan a gemcitabina en pacientes pretratados con paclitaxel, platino y etopósido. Se incluyeron en el estudio carcinomas indiferenciados, adenocarcinomas pobremente diferenciados y carcinomas neuroendocrinos indiferenciados. El objetivo primario del programa terapéutico fue evaluar tasa de respuesta en tumores de primario desconocido como tratamiento de segunda línea y la toxicidad. El plan terapéutico fue gemcitabina 1000 mg/m²/ev/días 1 y 8 e irinotecan 100 mg/m²/ev/días 1 y 8, ciclos administrados cada 21 días. Aquellos pacientes con respuesta objetiva o tumor estable después de 2 ciclos realizaron un máximo de 6 ciclos. Se trataron 31 pacientes. La tasa global de respuesta fue 15% con 11% de respuestas parciales y 4% de respuestas completas; 11 pacientes presentaron enfermedad estable y 12 enfermedad progresiva. El tiempo medio de progresión, la sobrevida media y la sobrevida a 1 año fue respectivamente 3.5 meses, 4 meses y 15%.

Los resultados documentados por este estudio determinaron que la combinación gemcitabina-irinotecan es activa para aquellos enfermos tratados previamente con regímenes basados en taxano-platino-etopósido.

En la actualidad el régimen gemcitabina-irinotecan constituye el tratamiento de segunda línea o postinducción de elección en el cáncer de primario desconocido linajes diferenciados e indiferenciados, si la terapia empírica de primera línea emplea carboplatino – paclitaxel. Calificarán únicamente a quimioterapia de segunda línea aquellos enfermos que presenten óptima condición funcional física.

- **Terapéuticas con Agentes Dirigidos**

Datos limitados están aún disponibles acerca de la expresión de factores de crecimiento en pacientes con carcinoma de primario desconocido.

La utilización de agentes oncoespecíficos dirigidos muchos de los cuales han sido aprobados para el tratamiento de cánceres avanzados de primario desconocido como en tumores colorrectales, mamarios, pulmonares no de pequeñas células, renales y estromales gastrointestinales; también se están evaluando en el tratamiento del CPD.

En un grupo de cien enfermos con carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma indiferenciado de sitio primario desconocido se identificó relativa baja expresión de Her-2 (11%); sin embargo, la expresión de receptor de crecimiento epidérmico no fue determinada. Es factible que la expresión de factor de crecimiento epidérmico ocurra frecuentemente en los adenocarcinomas de sitio primario desconocido, porque este mecanismo es común en muchos tumores epiteliales.

En un ensayo fase II se utilizó la combinación de Bevacizumab (inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial) y erlotinib (inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico) en 51 pacientes con cáncer de primario desconocido. Muchos de los enfermos eran previamente no tratados y presentaban rasgos de pronóstico desfavorables. Veintinueve de los pacientes (61%) tuvieron enfermedad estable y 5 (10%) respuesta parcial; la mayoría de los enfermos recibieron como mínimo 8 semanas de tratamiento. La sobrevida media fue de 7.4 meses con 33% de sobrevida a un año.

En un estudio fase II adicional se asociaron agentes dirigidos a quimioterapicos en el tratamiento de primera línea. Los pacientes recibieron paclitaxel/carboplatin/bevacizumab cada 21 días con erlotinib diario por un total de 4 ciclos continuados por terapia de mantenimiento anual utilizando bevacizumab y erlotinib. Se reclutaron 56 pacientes. La tasa de respuesta objetiva fue de 38% con 19 pacientes (34%) que tuvieron enfermedad estable. La sobrevida media de progresión fue de 10.4 meses y la sobrevida media global de 11.6 meses; la sobrevida a 12 meses fue de 46.5% siendo el perfil de toxicidad tolerable.

Por lo tanto, estos estudios demostrarían que los agentes dirigidos podrían tener un rol beneficioso en el manejo del cáncer de primario desconocido. Sin embargo, serán necesarios ensayos fase III para confirmar estos resultados.

Existen ensayos actualmente en curso que tienen como objetivo evaluar el rol que inhibidores de factores de crecimiento epidérmico en combinación con quimioterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma de primario desconocido.

- **Estrategias Futuras**

Los perfiles de expresión genética específico son actualmente reconocidos en canceres de diferentes sitios originales reflejando los diferentes rasgos de expresión genética de los tejidos normales originales. El perfil molecular tumoral es una nueva técnica diagnóstica que permite predecir el tejido del tumor primario por la detección de perfiles de expresión genética sitio – específicos.

En el cáncer de primario desconocido constituye un recurso diagnóstico de notable valor clínico ya que permitiría utilizar los resultados del perfil molecular para planificar la estrategia terapéutica específica del área maligna no identificada por métodos diagnósticos.

Con este fin se utiliza la técnica de reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa (RT – PCR). Cuando se testea en los carcinomas metastasicos de primario desconocido esta técnica genética puede pesquisar el tejido de origen en aproximadamente el 85 % de los pacientes. Estudios retrospectivos empleando perfiles moleculares en enfermos con CPD muestran lo siguiente: predicción del tejido original en muchos casos; predicción molecular consistente con los rasgos clínicos y patológicos de la entidad y también en pequeñas series de pacientes con CPD, quienes presentaron manifestaciones clínicas del tumor primigenio meses o años después del diagnóstico, el sitio de la malignidad original fue correctamente predicho en el 75 % de los casos. Sin embargo, todavía no existe evidencia prospectiva disponible para confirmar que estas predicciones moleculares resulten en la selección de una terapia más efectiva o que mejore la sobrevida en el CPD.

En un estudio reciente en el cual se reclutaron 289 pacientes con CPD; en 247 (98%) se predijo a través RT-PCR el tejido. Los especímenes de biopsias tumorales de pacientes previamente no tratados con CPD fueron testeados a 92 genes a través del ensayo RT – PCR de cáncer. Cuando el tejido neoplásico original fue precedido los pacientes fueron tratados con terapias de primera línea sitio – específicas estándar no empíricas. Los sitios más comúnmente precedidos fueron tracto biliar (18%) urotelio (11%) colorrectal (10%) y pulmón no de pequeñas células (7%). 194 pacientes recibieron tratamiento dirigido al sitio específico identificado molecularmente. En estos enfermos el tiempo de sobrevida media fue 12.5 meses. Cuando el tipo de tumor precedido por el estudio genético fue clínicamente más droga sensible la sobrevida media fue significativamente superior cuando se la comparo con predicciones de tumores de mayor droga resistencia (13.4 meses versus 7.6 meses respectivamente). La sobrevida media obtenida en este estudio de 12.5 meses fue superior en comparación a regímenes empíricos utilizados precedentemente en el CPD. En consecuencia, el perfil tumoral molecular contribuirá al manejo de los pacientes con CPD y debe ser incluido como parte de la evaluación diagnóstica inicial.

- **Conclusión**

En el momento actual el 40 a 43% de pacientes con metástasis de cáncer de primario desconocido (27%, carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados, incluyéndose en este grupo a los tumores neuroendocrinos indiferenciados, y a las neoplasias de células germinales, atípicas histológicamente; 6% adenocarcinoma bien diferenciado; 4%, linfomas; 4%, carcinomas escamosos; 1 a 2%, tumores germinales extragonadales), son potencialmente tratables, con significativas posibilidades de control y en algunos casos de curación.

La metamorfosis en el pronóstico, usualmente sombrío de las neoplasias de sitio primario desconocido, se produce por la introducción de métodos patológicos de mayor complejidad y también debido al conocimiento más profundo de la historia natural de estos tumores, o sea a la identificación de rasgos clínicos y serológicos específicos de los mismos.

Sin embargo, aún en el presente la inhabilidad para documentar la enfermedad tumoral primaria genera en pacientes y médicos “stress” o tensión adicional, exacerbada por estrategias diagnósticas, extensas y costosas, generalmente inconducentes.

El abordaje diagnóstico inicial en las neoplasias de sitio primario desconocido debe entonces focalizarse obligatoriamente a la pesquisa de los tumores primarios y subgrupos metastáticos pasibles de recibir terapias oncológicas eficaces y por ende con pronóstico favorable.

Pero, el progreso en el manejo de las neoplasias de sitio primario desconocido dependerá de los actuales esfuerzos para desarrollar regímenes más efectivos en el tratamiento de los adenocarcinomas bien diferenciados.

Bibliografía

- Abbruzzese JL, Abbruzzese HC, Lenzi R, Hess K, Raber MN, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J.Clin.Oncol.* 1994; 12 P:1272-80.
- Abbruzzese JL, Abbruzzese HC, Lenzi R, Hess K, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J. Clin. Oncol.* 1995; (13):2094-2103
- Ayoub SP, Abbruzzese MC, Lenzi RL, Hess KR, Abbruzzese JL, "Unknown primary carcinomas metastatic to liver", *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1997; (abstr 840) 16:274a,
- Bender RA. and Erlander MG. Molecular classification of cancer of unknown primary. *Semin Oncol.* 2009; 36 (1) 38 – 43.
- Bitran SD, Ulmann JE, "Malignancies of undetermined primary origin. Disease-a-month (DM) 1992; Pp: 215-257
- Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, et al: FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med.* 2000; 41:816-822.
- Bosl GJ, Dmitrovsky E, Reuter I. (12P): A specific karyotypic abnormality in germ cell tumors, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*1989; (abstr 412) 8:131
- Culine S, Kramar A, Saghatchian M, Bugat R, Lesimple T, Lortholary A, Merrouche Y, Laplanche A, and Fizazi for the French study group on Carcinomas of unknown primary. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol.* 2002; 20(24):4679-4683
- Culine S, Lortholary A, Voigt JJ, Bugat R, Theodore Ch, Priou F, et al. Cisplatin in combination with either Gemcitabine or Irinotecan in carcinomas of unknown primary site: Results of a randomized phase II study-trial for the French study group on carcinomas of unknown primary (GEFCAPI 01). *J Clin Oncol.*2003; 21(18):3479-3482
- De Cristóforo OR y col. Cáncer de primario desconocido. Rasgos clínicos, estrategias diagnósticas y terapéuticas. *Oncología Clínica.* 2004; 26(27):1118-1126.
- De Cristóforo OR. Metástasis de origen desconocido. En Mautner B, editores. *Medicina.* Buenos Aires, Centro editor de la Fundación Favaloro, 1998. P.1755-1761
- De Cristóforo OR. Neoplasias de sitio primario desconocido, principios diagnósticos y terapéuticos. *La Prensa Médica Argentina.* 2004; 91(8):604-616.

- De Cristóforo OR. Tumores de origen desconocido. En Huñis A, Alonso D y Gómez D. Introducción a la Oncología Clínica. Tomo 2. Editorial universidad Nacional de Quilmas. 2008. P.617-649
- Delgado Bolton R, et al. Meta-analysis of the performance of FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. J Nucl Med. 2003; 44:1301-1314.
- Doss HH, Hainsworth JD, Spigel DR, Kommor M, Zakem M, Raefsky LE, Litchy S, Greco FA, "Gemcitabine and irinotecan in patients with previously treated carcinoma of unknown primary site: A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial, Proc Am Soc Clin Oncol.2004; (abs 4167) 22:355s
- Greco FA, Burris III HA, Erald JB, Gray JR, Kalman LA, Schreeder MT, Hainsworth JD. Carcinoma of unknown primary site. Long term follow-up after treatment with Paclitaxel, Carboplatin, and Etoposide. Cancer. 2000 Dec; 89(12):2655-60
- Greco FA, Gray J, Burris HA, et al, "Taxane-based chemotherapy for patients with carcinoma of unknown primary site, Cancer J.2001; 7:203-212
- Greco FA, Hainsworth JD, "Cancer of unknown primary site. En Devita VJR, Hellman S, Rosemberg S, eds, "Cancer, principles and practice of Oncology (ed 5), Philadelphia PA, Lippincott.1997. p.2423-2443
- Greco FA, Hainsworth JD, Yardley DA, et al: Sequential paclitaxel/carboplatin/etoposide (PCE) followed by irinotecan/gemcitabine for patients (pts) with carcinoma of unknown primary site (CUP), A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial, Proc Am Soc Clin Oncol.2002 (abstr 642)21:161a
- Greco FA, Howard A, Burris III HA, Litchy S, Barton JH, Bradof JE, et al. Gemcitabine, Carboplatin, and Paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: A Minnie pearl cancer research network study. J Clin Oncology.2002 March 15; 20(6):1651-1656
- Greco FA, Litchy S, Dannaher C, Hermann RC, Pati A, Hon J. "Carcinoma of unknown primary site with unfavorable characteristics: Survival of 396 patients after treatment with five consecutive phase II trials by the Minnie Pearl Cancer Research Network". Proc Am Soc Clin Oncol.2004; (abst 4184)22:359s
- Greco FA, Thomas M, Hainsworth J, "Poorly differentiated carcinoma (PDC) or adenocarcinoma (PDA) of unknown primary site: long term follow up after cisplatin-based chemotherapy", Proc Am Soc Clin Oncol.1997; (abst 644) 16:274a

- Greco FA, Vaughn W, Hainsworth J. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: Recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med.* 1986; 104:547-556
- Greco FA and Pavlidis N. Treatment for patients of unknown primary carcinoma and unfavorable prognostic factors. *Semin Oncol.* 2009; 36 (1):65 – 74.
- Hainsworth JD. Carcinoma of unknown primary site: Current treatment recommendations. *American Society of Clinical Oncology. Educational Book.* 2002. p.335-342.
- Hainsworth JD, Burris III HA, Meluch AA, Baker MN, Morrissey LH, Greco FA. Paclitaxel, Carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-Fluoracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas. Results of a phase II trial. *Cancer.* 2001 August 1; 92.(3):pp 642-48
- Hainsworth JD, Greco FA. Management of patients with cancer of unknown primary site. *Oncology Abril.* 2000; 14(4):563-79
- Hainsworth JD, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site, In Fer MF, Greco FA, Oldham R eds: *Poorly differentiated neoplasm and tumors of unknown origin*; Orlando Fla, Grune y Stratton Inc.1986:198-202
- Hainsworth JD, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site: a newly recognized clinicopathologic entity. *Ann. Intern. Med.* 1988; 109:364-7
- Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site; *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:257-63
- Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site; In Devita V, Hellamn S, Rosemberg S: *Important advances in oncology 1991*, Philadelphia PA, Lippincott. 1991; 191.p.173-190
- Hainsworth JD, Greco FA. When the primary site is unknown; issues in diagnosis and management, *Advances in Oncology.* 1989; 5:20-6
- Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-years experience. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10:912-22
- Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. La función del etopósido en el tratamiento del carcinoma poco diferenciado de localización primaria desconocida. *Cáncer.* 1991; 67:310-14

- Hainsworth JD, Lenington WJ, Greco FA, “Overexpression of Her-2 in patients with poorly differentiated carcinoma or poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site”. J Clin Oncol.2002; 18:632-635
- Hainsworth JD, Wright EP, Johnson DH, Davis BW, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: clinical usefulness of immunoperoxidase staining. J. Clin. Oncol. 1991; 9:1931-8
- Hainsworth JD and Fizazi K. Treatment for patients with cancer of unknown primary and favorable prognostic factors. Semin Oncol. 2009; 36 (1): 45- 51.
- Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/caboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first – line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. Cancer J. 2010; 16 (1): 70 -75.
- Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular Gene Expression Profiling to Predict The Tissue of Origin And Direct Site – Specific Therapy in Patients with Carcinoma of Unknown Primary Site: A Prospective Trial of the Sarah Cannon Research Institute. J Clin Oncol. 2013; 31: (2) 217- 223
- Horlins H, Vanlaar R, et al. Gene expression profiling to identify the histogenetic origin of metastatic adenocarcinomas of unknown primary. J Clin Oncol. 2008; 26(27): 4435-4441
- Lenzi R, Kenneth RH, Abbruzzese MC, Raber MN; Ordoñez NG, Abbruzzese JL. Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown origin: favorable subsets of patients with unknown- primary carcinoma? J Clin Oncol.1997 May; 15(5):2056-66
- Lenzi R, Ordonez N. How to manage metastasis of unknown origin, Contemporary Oncology.1994; 4:29-39
- McKay CE, Haisworth JD, Burris HA, et al, “Treatment of metastatic poorly differentiated neuroendocrine (PDNE) carcinoma with paclitaxel/carboplatino/etoposide (PCE), A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial, Proc Am Soc Clin Oncol.2002; (abstr 630)21:158a
- Mennel RG. Clinical evaluation of the patient with an unknown primary tumor. American Society of Clinical Oncology.Educational Book 2002.p.327-334
- Moertel CG, Kvols LK, O’Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: evidence of therapeutic activity in anaplastic variants of these neoplasms. Cancer. 1991; 68:227-33

- Motzer RJ, Rodríguez E, Reuter VE et al. Genetic análisis as an aid in diagnosis for patients with midline carcinomas of uncertain histologies. J. Natl. Cancer Inst. 1991; 83:341-6
- Motzer RJ, Rodríguez E, Reuter VE et al, "Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with midline carcinomas of unknown primary site, J Clin Oncol.1995; 13:274-282
- Netto GJ. Tumors of unknown primary origin: the role of immunohistochemistry and molecular diagnostics. American Society of Clinical Oncology. Educational Book 2002.p.343-347
- Nystrom JS, Van Egmond EM, Leonard RJ. Apropiate therapy for metastatic cancer of unknown primary origin, Advances in Oncology. 1989. p. 27-30
- Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavlidis N. Switching Benchmarks in cancer of unknown Primary; form autopsy to Microarray. Eur J Cancer. 2007; 43: 2006 – 2036.
- Stewart Jf, Tattersall MH, Woods RL, et al: Unknown primary adenocarcinoma: incidence of over investigation and natural history. Br Med J. 1979; 1(6177):1530
- Ultmann JE, Phillips TL. Cancer of unknown primary site, In De Vita VT Jr, Hellman S, Rosemberg S feds: Cancer, principles and practice of oncology (ed 3), Philadelphia PA, Lippincott. 1989. p.1941-50
- Varadachary G, Talantov D, Raber M, Meng C, Hess K, Jatcoe T, Lenzi R, Spigel D, Wang Y, Greco AF, Abbruzzese J, Hainsworth J. Molecular profile of carcinoma of unknown primary and correalation with clinical evaluation. J Clin Oncol. 2008; 26(27):4442-4448
- Varadhachary GR, Talantov D, Raber M, et al. Molecular Profiling of carcinoma of unknown primary and Correlation with Clinical Evaluation. J Clin Oncol.2008; 26 (27): 4442 – 4448.
- Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, et al, "Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas, Appl Immunohistochem.1995; 3:99-107.