

CANCER DE PRIMARIO DESCONOCIDO

INTRODUCCION

El cáncer de primario desconocido comprende entre el 5 al 15% de los enfermos con entidades oncológicas.

Los pacientes portadores de cáncer de primario desconocido se presentan con deficiente capacidad funcional física o pobre estado clínico global, siendo habitual que la enfermedad tumoral invada múltiples sitios viscerales, con mayor frecuencia: hígado y pulmón, además de metastatizar el sistema esquelético.

Aún con una exhaustiva búsqueda del tumor primario, este se diagnostica solamente en el 15 a 20% de los casos, comúnmente enfermedades neoplásicas de pulmón y páncreas; es usual también, que los resultados terapéuticos, utilizando quimioterapia generen reducida eficacia (bajas tasas de respuesta), sin incidir o prolongar la sobrevida, que habitualmente es de 3 a 4 meses.

Recientemente sin embargo, el tratamiento de algunos pacientes ha mejorado sustancialmente debido al advenimiento de técnicas diagnósticas más sofisticadas, que permiten la identificación de subgrupos de cáncer de primario desconocido pasibles, potencialmente de ser rescatados o controlados con tratamientos oncológicos combinados, (cirugía, radio y/o quimioterapia).

Esencialmente, a través de métodos patológicos, básicamente la inmunohistoquímica, se ha facilitado el reconocimiento, dentro de este grupo heterogéneo de síndromes que constituyen el cáncer de primario desconocido, de entidades quimiosensibles. Paralelamente, estrategias diagnósticas más puntuales y limitadas, implementadas en reducidos lapsos, también han contribuido a definir con mayor precisión los subgrupos de cáncer de primario desconocido, que presentan mayores tasas de respuesta terapéutica y sobrevidas prolongadas.

Por lo tanto, cualquier plan o rutina diagnóstica debe focalizarse a documentar los subgrupos de cáncer de primario desconocido, potencialmente tratables y curables, por ejemplo: linfomas, tumores de células germinales extragonadales, cáncer de mama-símil, cáncer de ovario-símil y cáncer de próstata-símil, y algunos carcinomas indiferenciados que remedan en su biología, a tumores germinales (entre otros síndromes), utilizando para este fin, los tests que brindan comúnmente información de mayor relevancia.

Entonces, ante diagnóstico basal, presuntivo de cáncer de primario desconocido, los objetivos de cualquier estrategia diagnóstica, deberán ser los siguientes:

1. Establecer el tipo histopatológico de la metástasis.
2. Evaluar el sitio o territorio primario donde se originó el tumor metastático.
3. Explorar los sitios habituales de metástasis: hígado, pulmón y nódulos linfáticos.
4. Analizar las manifestaciones clínicas del tumor y/o signosintomatología constitucional presente.

Enfatizaremos sobre los dos puntos de mayor trascendencia en el abordaje global del cáncer de primario desconocido.

Metodología de búsqueda del tumor primario

En 1979 Stewart y Tattersall describieron las desventajas de una evaluación general o pesquisa del tumor primigenio en los pacientes con metástasis de Adenocarcinoma de Origen Desconocido; estos autores desaconsejaban ya hace 24 años la planificación de programas diagnósticos extensos que incluyeran la evaluación de áreas que no expresaran manifestaciones clínicas.

Existe hoy consenso acerca de la estrategia diagnóstica inicial en el cáncer de primario desconocido; la misma debe ser limitada y conservadora, o sea explorar únicamente las regiones que generan sintomatología y concomitantemente, efectuar exámenes basales, comunes a todos los enfermos portadores del síndrome.

Así entonces la rutina diagnóstica primaria o inicial en el cáncer de primario desconocido incluirá:

1. Revisión del material patológico (determinación o confirmación del tipo histopatológico del tumor de origen indeterminado).
2. Confección de historia clínica; examen físico, que incluirá también: examen mamario, pelviano y rectal.
3. Test de sangre oculta en materia fecal.
4. Radiografía de tórax.
5. Test bioquímicos completos (a considerar marcadores biológicos tumorales: CA125 o CA15,3 en mujeres, α FP y β GCH en hombres y mujeres, PSA en hombres).
6. Tomografía computada abdomino-pelviana.
7. Mamografía en mujeres.

Utilizando exclusivamente esta rutina diagnóstica limitada, en el MD Anderson Cancer Center de Houston (EE.UU.) se obtuvo el diagnóstico de certeza topográfico del tumor primario en el 25% de los casos (incluyendo neoplasias que no sean linfoma, melanoma o sarcoma); correspondiendo el 33% a cánceres de pulmón, 10% a cáncer de páncreas y 7% a cáncer de mama.

Empleando entonces un diagnóstico conservador, se identificó el tumor de origen desconocido, en similar número de casos que utilizando estrategias diagnósticas extensas y engorrosas (con las mismas se documenta el blastoma original en el 15 a 20% de los pacientes).

Queda por lo tanto, inequívocamente demostrado que la exploración de regiones asintomáticas o silentes, es decir que no produzcan signosintomatología, indicando fundamentalmente exámenes contrastados y/o endoscópicos no tiene relevancia, o sea no genera rédito diagnóstico.

Uteriormente a la rutina inicial o primaria, se inicia la segunda fase en la búsqueda del tumor indeterminado, obviamente si el mismo no fue identificado utilizando el plan diagnóstico limitado y conservador; denominaremos a la misma: estrategia diagnóstica secundaria. En ésta, las anomalías detectadas en el plan diagnóstico primario, deberán ser investigadas empleando nuevos procedimientos diagnósticos.

Citaremos ejemplos:

1. Enfermos con manifestaciones clínicas del tracto gastrointestinal y/o sangre oculta en materia fecal positiva, estos pacientes se explorarán con exámenes complementarios pertinentes: radiológicos contrastados y/o endoscópicos: colon por enema, seriada gastroduodenal, gastroscopía, colonoscopia.
 2. Radiografía de tórax anormal y/o síntomas del tracto respiratorio: se indicará TC de tórax, examen citológico de esputo y endoscopia bronquial.
 3. Nódulo linfoganglionar cervical superior y medio: se realizará, panendoscopia evaluando: hipofaringe, orofaringe, nasofaringe, laringe y esófago cervical, además de TC de macizo facial y cuello.
 4. Nódulo linfoganglionar laterocervical inferior y/o en fosa supraclavicular. Se solicitará TC torácica y examen citológico de esputo y/o fibrobroncoendoscopia.
 5. Nódulo linfoganglionar inguinocrural.
- La exploración diagnóstica incluirá examen anal y/o endoscopia. Examen pelviano genital: evaluando pene, vulva, vagina, cérvix uterino, cuerpo uterino, ovario y recto.
6. Nódulo linfático axilar: se planificará mamografía y ecografía mamaria.

METODOLOGIA EVALUACION PAT OLOGICA

Utilizando la técnica patológica de microscopia óptica, se identifican cuatro grupos de cáncer de primario desconocido: adenocarcinomas que constituyen el 60% del mismo, carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados el 30%, carcinomas escamosos el 5% y el 5% restante, neoplasias pobremente diferenciadas.

Secundariamente a través de inmunopatología o inmunohistoquímica (inmunoperoxidasa), microscopia electrónica, exámenes citogenéticos, y también paralelamente en base a rasgos clínicos, es factible la identificación de subgrupos o síndromes de cáncer de primario desconocido; éstos usualmente, son candidatos a efectivizar terapias oncológicas combinadas: quimioterapia, radioterapia y/o cirugía, con elevadas posibilidades de eficacia.

Así en el grupo de adenocarcinomas bien diferenciados, que abarca la mayoría de tumores de origen indeterminado (60%), clasificados a través de microscopía óptica, empleando técnicas de inmunohistoquímica y adicionando características o rasgos clínicos, se posibilita la categorización de síndromes, con implicancias terapéuticas: cáncer de próstata-símil (PSA tisular positivo identificado con técnicas inmunopatológicas, metástasis óseas difusas, sin masa prostática), cáncer de mama-símil (receptores hormonales estrogénicos y progestínicos tisulares positivos determinados inmunohistoquímicamente y nódulo axilar) y cáncer de ovario-símil (CA 125 tisular positivo inmunopatológicamente, carcinomatosis peritoneal sin masa anexial); estos subgrupos comprenden el 6% del cáncer de primario desconocido y habitualmente, presentan significativa respuesta terapéutica, similar a su contraparte de origen conocido.

Los carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados (30% del cáncer de primario desconocido por microscopia óptica) son reclasificados, el 3% como linfoma, melanoma y sarcoma y el 1% como tumores germinales extragonadales, a través de inmunopatología: antígeno común leucocitario, proteína S-100, antígeno HMB 45, alfa fetoproteína, beta gonadotropina corionica humana, etc.

Finalmente, las neoplasias pobremente diferenciadas (5%) se reclasifican con técnicas patológicas sofisticadas: el 3% como linfoma, el 1% melanoma y sarcoma y el 1% carcinomas indiferenciados.

Otros métodos diagnósticos, han contribuido también a definir con mayor precisión entidades del cáncer de primario desconocido: la microscopia electrónica y los exámenes citogenéticos.

La ultraestructura o microscopia electrónica juega un rol de importancia en el cáncer de primario desconocido. La demostración de desmosomas en el tejido de un paciente con cáncer de primario desconocido es altamente sugestivo de carcinoma escamoso; la presencia de microvilli tisular es compatible con adenocarcinoma. La identificación de melanosomas por microscopia electrónica es consistente con el diagnóstico de melanoma amelanótico.

La presencia de ribosomas numerosos en examen de ultraestructura y la ausencia de desmosomas y microvilli, es indicativo de linfoma indiferenciado o a grandes células. La microscopía electrónica tiene también utilidad en el diagnóstico definitivo de tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados de sitio primario desconocido, neoplasias incluidas dentro del grupo de carcinomas indiferenciados y sensibles a quimioterapia; la documentación por ultraestructura en el tejido, de gránulos neurosecretorios, confirma el diagnóstico de tumor neuroendocrino.

Con respecto a los exámenes cromosómicos y citogenéticos, desde hace dos décadas se han demostrado anomalías cromosómicas asociadas específicamente a neoplasias malignas.

Recientemente se ha reportado, que pacientes con cáncer de colon o formas familiares de cáncer mamario tienen pérdidas del gran supresor tumoral P53 o mutación de dicho gen.

Adicionalmente, Fletcher y colaboradores, reportaron la relevancia diagnóstica de anomalías citogenéticas en adultos y niños con sarcomas de partes blandas. Este grupo halló en 40 de 62 pacientes anomalías cromosómicas, consistentes con tipos específicos de sarcomas de partes blandas; el diagnóstico sugerido o confirmado por análisis citogenético fue certificado finalmente por examen histopatológico. En 15 de los 62 tumores analizados, las anomalías cromosómicas fueron trascendentes para establecer el diagnóstico último, ya que la microscopía óptica no determinó el diagnóstico inequívoco.

Esto fue particularmente cierto para pacientes con tumores de células redondas y pequeñas de sitio primario desconocido. El diagnóstico diferencial de esas malignidades en niños, incluye: neuroblastoma, sarcoma de Ewing, linfomas, carcinomas indiferenciados, histiocitosis y osteosarcoma de células pequeñas. Un diagnóstico preciso de estas neoplasias tendrá un significativo impacto en el abordaje terapéutico. Otro ejemplo, la documentación de translocación del

cromosoma 8 y 14 en pacientes con cáncer de primario desconocido es sugestivo de linfoma a células pequeñas no clivadas, el cual es potencialmente curable con terapia apropiada.

La translocación del cromosoma 11 y 22, se observa en el sarcoma de Ewing y tumores neuroendocrinos. El isocromosoma en el brazo corto del cromosoma 12, se identifica en el 80% de los tumores germinales extragonadales. Al presente constituye entonces el marcador citogenético de estas malignidades.

Previamente a ingresar en el área de tratamiento oncoespecífico, pertinente a cada grupo y subgrupo (síndromes) del cáncer de primario desconocido, definidos en base a rasgos clínicos y patológicos, comentaremos elementos distintivos de la entidad más atractiva de los tumores de sitio primario desconocido: los carcinomas indiferenciados que constituyen el 30% de los tumores de origen indeterminado; este grupo tiene características específicas, que lo distinguen taxativamente del adenocarcinoma bien diferenciado que comprende la mayor parte (60%) del cáncer de primario desconocido. Usualmente los enfermos son de menor grupo etario, presentan preponderantemente enfermedad metastática nodal en línea media y nódulos linfoganglionares periféricos.

Ulteriormente a exámenes patológicos especiales, microscopia electrónica, inmunohistoquímica y/o exámenes citogenéticos, algunos carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados, se reclasifican como linfomas (4%), melanomas y sarcomas (2%) y carcinomas específicos, comúnmente tumores germinales extragonadales (1 a 2%).

Con respecto al último síndrome, en ciertos casos los estudios patológicos pueden ser controversiales y continuar identificando, a posteriori de los mismos la neoplasia como carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma indiferenciado; en esta situación si el enfermo es varón, joven, tiene lesión metastática en mediastino y retroperitoneo y presenta incremento de α FP y β GCH, la estrategia terapéutica debe ser planificada de manera similar a la de los tumores germinales extragonadales (como neoplasias germinales gonadales de "pobre riesgo", es decir con metástasis nodales y/o viscerales, sincrónicas al diagnóstico del tumor primario testicular).

El 27% restante de los tumores indiferenciados de origen desconocido, continua clasificándose luego de efectuados métodos patológicos especiales como carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados. Esta entidad la componen un grupo heterogéneo de neoplasias, a las que podemos dividir en 2 categorías, la primera constituida por tumores marcadamente quimiorresistentes y la segunda por síndromes droga-sensibles. Así, dentro de este grupo identificaremos a su vez dos subgrupos, que presentan como denominador común quimiosensibilidad. En primer lugar, tumores atípicos de células germinales o neoplasias germinales-símil, no tipificados como tales utilizando, microscopia óptica, inmunohistoquímica y ultraestructura, pero sí tal vez pasibles de ser documentados a través de anomalías cromosómicas, como ya describimos en el 80% de los tumores germinales extragonadales está presente el isocromosoma en el brazo corto del cromosoma 12; dicha aberración citogenética ya constituye un marcador biológico cromosómico de este síndrome.

Estos pacientes, portadores de tumores germinales-símil de origen desconocido, pero con diagnóstico patológico final de carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma indiferenciado, presentan frecuentemente, metastatización ganglionar en línea media y reducido grupo etario.

El segundo subgrupo de carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados, potencialmente tratable y quimiosensible es el de tumores neuroendócrinos indiferenciados de origen desconocido; estas neoplasias son descubiertas empleando inmunoperoxidasa (enolasa neuroespecífica y/o cromogranina positiva), ultraestructura (presencia de gránulos neurosecretores) e incluso a través de exámenes citogenéticos (translocación cromosoma 11.22).

La característica distintiva de estos 2 síndromes, es entonces, la elevada respuesta terapéutica que presentan a regímenes de quimioterapia en combinación, basados en cisplatino.

TRATAMIENTO

ADENOCARCINOMAS BIEN DIFERENCIADOS

La mayoría de los pacientes que presentan cáncer de 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 fluorouracilo. 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.

Recientemente, sin embargo Hainsworth y Greco, reportaron su experiencia terapéutica en adenocarcinomas bien diferenciados de primario desconocido, en un ensayo que también incluía enfermos portadores de carcinomas indiferenciados de origen desconocido, utilizando: quimioterapia en combinación, basada en carboplatino, taxol y etopósido; con este protocolo obtuvieron en el grupo de adenocarcinomas bien diferenciados (31 pacientes), 52% de respuestas totales, siendo la sobrevida media de 13 meses.

Este estudio entonces, estimulará 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 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 paciente mujer.

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.

Aún cuando la mamografía, ecografía y examen físico 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 se documenta cáncer mamario oculto en la pieza quirúrgica, usualmente tumores intraductales menores a 2cm 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 paciente mujer; 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 osteocondensantes, pero incluso con lesiones líticas, elevación del antígeno prostático específico sérico y/o positivo en tejido metastático, determinado inmunohistoquímicamente, sin masa ocupante prostática, deberán recibir terapia hormonal símil 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 único.

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.

CARCINOMAS ESCAMOSOS O EPIDERMÓIDES

Metástasis de carcinoma escamoso en ganglios linfáticos cervicales superiores y medios.

Aún sin documentación de tumor primario en el área de cabeza y cuello, el enfoque terapéutico será semejante al de neoplasias escamosas de la región con sitio primario conocido. La estrategia de tratamiento incluirá, disección linfoganglionar radical y radioterapia ulterior; los resultados terapéuticos reportados, retrospectivos, presentan sobrevida libre de enfermedad en el 30 a 50% de los enfermos.

La eficacia de la linfadenectomía cervical, altas dosis de terapia radiante o ambas es similar, pero implementando únicamente disección ganglionar radical del cuello; es más frecuente la aparición tardía del tumor primario en el área de cabeza y cuello. La incidencia de este evento es de 20 a 40% empleando exclusivamente cirugía y de 5 a 10% con cirugía y radioterapia.

Metástasis de carcinoma escamoso en ganglios linfáticos cervicales inferiores y fosa supraclavicular.

Si el sitio primario del tumor no es detectado por debajo de la clavícula (usualmente las metástasis nodales en esta situación, son generadas por tumores broncopulmonares), el abordaje terapéutico será equivalente al del grupo o síndrome precedente, linfadenectomía y terapia radiante posterior. Sin embargo, los resultados descritos a 5 años son deficientes, es decir la sobrevida libre de enfermedad en estos pacientes es reducida.

Metástasis de carcinoma escamoso en ganglios linfáticos inguinales.

En ausencia de identificación, del tumor primario en área genital o anorrectal el plan de tratamiento se basará en disección ganglionar radical inguinal adicionando radioterapia ulterior. Se han reportado en estos pacientes largas sobrevidas.

CARCINOMAS INDIFERENCIADOS Y ADENOCARCINOMAS INDIFERENCIADOS

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 recategorizan, el 4% como linfomas, el 3% melanoma y sarcoma y el 1 a 2% tumores germinales extragonadales.

Los mismos recibirán el tratamiento correspondiente específico de acuerdo a 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 extragonadales; 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 microscopía 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 pronóstico son (en orden de importancia), tumor metastático localizado predominantemente en retroperitoneo o ganglios linfáticos periféricos, metástasis limitadas en uno o dos sitios, bajo grupo etario y no historia de tabaquismo.

ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS 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.

Por lo tanto, hasta que se completen estudios randomizados se considera que la terapia empírica basada en taxano-carboplatino es la de elección en el tratamiento de inducción o primera línea para los pacientes con cáncer de primario desconocido (carcinomas indiferenciados, adenocarcinomas indiferenciados, tumores neuroendócrinos indiferenciados y adenocarcinomas bien diferenciados) que presenten buen estado general físico.

Gemcitabina

Similar a los taxanos, la gemcitabina es una nueva droga que tendría 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.

Terapéuticas con Agentes Dirigidos

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

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.

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

CONCLUSION

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 del cáncer de 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 el cáncer de 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 del cáncer de primario desconocido dependerá de los actuales esfuerzos para desarrollar regímenes más efectivos en el tratamiento de los adenocarcinomas bien diferenciados.