

## **Quimioterapia en pacientes con carcinomas neuroendócrinos pobremente diferenciados**

**Enrique Roca**

*Jefe de la Sección Oncología. Hospital de Gastroenterología "Dr. C Bonorino Udaondo". Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.*

Dentro de los relativamente poco frecuentes tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos (TNE-GEP), los carcinomas endócrinos pobremente diferenciados (CEPD) representan a uno de los subgrupos menos comunes. Fueron descriptos por primera vez en 1952. Desafortunadamente, poco se ha avanzado desde entonces.

En la clasificación actual (WHO, 2000-2004) se considera que los CEPD están constituidos como "carcinomas de células pequeñas / células intermedias".

La prevalencia de los CEPD oscila entre 0,1 y 1 %

de todos los tumores del tracto gastrointestinal. La incidencia varía según el alerta de los patólogos (parecería que se estuvieran diagnosticando más en los últimos pocos años). En la base de datos de nuestro grupo ARGENTUM, sobre 300 pacientes con TNE-GEP, 16% tiene CEPD. Si consideramos una de las variedades de CEPD, los tumores de células pequeñas del tracto gastrointestinal, el número de casos publicados en la literatura internacional es de sólo 650.

A los CEPD se los localiza con mayor frecuencia en

el esófago, en la región superior del tracto gastrointestinal, y en el colon (20%), pero aún en esas localizaciones son infrecuentes: en una serie de 9.000 autopsias de pacientes fallecidos por tumores de esófago sólo se detectaron dos casos de CEPD. Se describe su origen como diverso: esófago, estómago, páncreas, ampolla de Vater, intestino delgado, recto, ano.

El conocimiento de los CEPD es muy limitado. Fue adquirido principalmente mediante el análisis de pequeñas series de pacientes. Debido a su rareza, faltan estudios en epidemiología, presentación clínica, alteraciones genéticas, histopatología, historia natural y tratamiento. Resulta imperioso profundizar su estudio porque sabemos poco y, por otra parte, porque su agresiva conducta biológica nos exige tratamientos más efectivos. Aún cuando obtenemos con cierta frecuencia excelentes respuestas rápidas, la cura, en la mayoría de los casos, es imposible.

El grado de malignidad de estas neoplasias es elevado. De acuerdo con las guías de ENETS (*European Neuroendocrine Tumor Society*), se los define como tumores epiteliales malignos, de células tumorales altamente atípicas, de tamaño pequeño a intermedio que crecen en forma de grandes agregados mal definidos, a menudo con necrosis, angioinvasión y/o invasión perineural. Existen diferencias entre los distintos fenotipos y sitios primarios. En la literatura publicada antes de las guías de ENETS se observan algunas dificultades respecto de las distintas denominaciones (se los llamó: blastomas/carcinomas indiferenciados/anaplásicos, *oat-cell* carcinomas, carcinomas neuroendócrinos de alto grado). Por otra parte, a veces resulta complejo diferenciarlos de los tumores mixtos endócrinos-exócrinos, porque los CEPD pueden presentar sectores con componentes de adenocarcinoma o carcinoma escamoso, además del carcinoma pobremente diferenciado. Esta característica dio lugar a dos hipótesis: los CEPD se originarían en una célula madre pluri-potencial o, tal vez, sólo son fenómenos tardíos de la evolución de un carcinoma con la histología del órgano en que se originó.

En forma grosera podría decirse que en los CEPD están muy elevados todos los siguientes parámetros: el ritmo de crecimiento, el índice mitótico, el Ki-67, el potencial metastático, la sensibilidad a la quimioterapia y la tasa de mortalidad.

Se caracteriza a un carcinoma neuroendócrino como pobremente diferenciado a partir de un umbral de Ki-67 mayor al 15%. Este umbral genera un agrupamiento de tumores, probablemente de distin-

ta conducta, en un rango demasiado grande de valores de Ki-67. En general, su comportamiento clínico y su patrón metastático son similares a los del cáncer de pulmón de células pequeñas. Con cierta frecuencia, los CEPD van acompañados de síndromes para-neoplásicos: secreción de VIP, calcitonina, ACTH y hormona anti-diurética.

El manejo clínico es completamente opuesto al de los pacientes con TNE bien diferenciados, dado que en los TNE bien diferenciados es posible tomarse cierto tiempo para establecer el *timing* de la enfermedad y decidir el tipo de tratamiento, con un rango quizás demasiado amplio de conductas terapéuticas posibles. En base a la evolución clínica, a los síntomas y al valor de Ki-67 puede decidirse desde el extremo de "observación" sin tratamiento hasta el otro extremo de cirugías extensas, complejos tratamientos regionales o nuevas modalidades de irradiación sistémica con radioisótopos. Por el contrario, en los pacientes con CEPD la alta tasa de proliferación tumoral exige siempre un tratamiento muy rápido y las opciones terapéuticas son más bien escasas. El consenso general establece como estándar el tratamiento con quimioterapia sistémica con un esquema con cisplatino y etopósido o cisplatino e irinotecan, con o sin radioterapia. La cirugía se indica muy raramente y los tratamientos regionales no tienen indicación ante la naturaleza casi siempre sistémica de la enfermedad.

La sobrevida mediana sin tratamiento no llega a los seis meses. La mayoría de los pacientes se presenta con un estado clínico pobre por la repercusión de la enfermedad (frecuente anorexia, significativa pérdida de peso y, en general, deterioro del *performance status*), característica opuesta a la de los pacientes con los más comunes TNE bien diferenciados (muchas veces asintomáticos y muy activos, pese a grandes volúmenes de enfermedad tumoral).

Respecto de las herramientas de diagnóstico, el *OctreoScan*, casi imprescindible en TNE bien diferenciados, no es un estudio recomendado en CEPD. Se sugiere la utilidad de la enolasa neuronal específica como marcador sérico para evaluar la respuesta terapéutica, mientras que el PET (por sus siglas en inglés: *Positron Emission Tomography*), casi inútil en TNE bien diferenciados, podría resultar útil en CEPD.

A los CEPD se los trata con el mismo abordaje que a los tumores de pequeñas células de pulmón, si bien algunos autores cuestionan una extrapolación directa, dada la heterogeneidad clínica de los CEPD

y algunos datos moleculares y patológicos recientes.

Los tumores pobremente diferenciados, fundamentalmente la variedad de células pequeñas, y los tumores de pulmón de células pequeñas, comparten algunos hallazgos que facilitarían tal extrapolación: sus características neuroendócrinas, la producción hormonal sintomática ocasional, el alto potencial metastásico, los patrones de diseminación, la quimiosensibilidad, su mal pronóstico, y el impacto que esto ocasiona en la sobrevida de los pacientes.

Pero, entre los tumores de células pequeñas de pulmón y los CEPD también existen algunas diferencias: menor proporción de pacientes fumadores entre los CEPD (45% vs 90% para los pulmonares), frecuentes enfermedades predisponentes para tumores de células no pequeñas del mismo órgano (por ejemplo, para los mucho más comunes adenocarcinomas o carcinomas escamosos) en los CEPD, una proporción de enfermedad localizada al momento del diagnóstico en CEPD mayor que en los tumores de pulmón (55% vs 30%), una sobrevida a largo plazo más prolongada en pacientes con CEPD tratados con cirugía (4 de 17 vs 1%), si bien la cantidad de pacientes estudiada es muy pequeña, y hay cierta impresión de que la radioterapia podría resultar algo menos eficaz en el control locorregional en CEPD que en tumores de células pequeñas de pulmón. La respuesta a la quimioterapia es relativamente menor que en los tumores de pulmón de células pequeñas, probablemente porque algunos CEPD carecen de componentes de células pequeñas y, por lo tanto, podrían ser menos "quimiosensibles" que los tumores pulmonares.

El pronóstico y la respuesta a terapias de segunda línea son pobres. Por lo tanto, existe acuerdo general acerca de que la quimioterapia inicial debe ser agresiva. En los casos inusuales, y discutibles, que pudieran ser resecados se aconseja continuar con tratamiento sistémico post-operatorio.

Hay dudas con respecto a la magnitud del beneficio de la cirugía como un componente del tratamiento de la radio-quimioterapia concurrente (drogas, dosis, inducción pre-RT/QT) y del eventual rescate quirúrgico del residuo.

Las tasas de respuesta objetiva a la quimioterapia oscilan entre 50 y 80%. Algunos autores sugieren que un esquema con cisplatino más irinotecan podría ser útil para tumores con componentes de células pequeñas y no pequeñas.

Las recaídas locorregionales son frecuentes. La radioterapia concurrente provoca altas tasas de res-

puestas completas clínicas y algunas respuestas completas patológicas, pero muy pocos pacientes sobreviven a largo plazo. Las dosis de radioterapia oscilan entre 45 y 60 Gy en fracciones de 1.8 a 2 Gy.

En conclusión, la diferenciación de los tumores neuroendócrinos y su índice de proliferación son los principales factores de pronóstico de los pacientes con TNE-GEP y deben ser dilucidados con precisión antes de la toma de decisiones terapéuticas. Los CEPD se caracterizan por su rápido crecimiento, por su alto grado de quimiosensibilidad, por su rápida diseminación y por su mal pronóstico. Se necesita, indudablemente, explorar nuevas estrategias para su manejo.

En mi opinión, los algoritmos terapéuticos en el campo de la oncología clínica para los tumores más frecuentes (pulmón, mama, colon, riñón) están siendo establecidos hoy, en gran medida, a través de ensayos clínicos pensados, diseñados y sostenidos financieramente por la industria farmacéutica. Así se define ahora qué drogas, qué combinaciones y qué secuencias terapéuticas deberán utilizarse en la práctica oncológica diaria.

Dado que los TNE son enfermedades poco frecuentes, el interés de la industria farmacéutica para llevar a cabo investigaciones clínicas en estos pacientes era, hasta muy recientemente, escaso o nulo. Como los CEPD son los más infrecuentes de los TNE, obviamente no hubo, ni hay, investigación clínica sobre su tratamiento. Ahora bien, su manejo es "el manejo más oncológico" de todos los TNE, como ocurre con los tumores de pulmón de células pequeñas. Son enfermedades sistémicas que obligan a abordajes terapéuticos sistémicos y, por lo tanto, son patrimonio del abordaje terapéutico de los oncólogos clínicos. Nuestro grupo, constituido a diferencia de otros grupos internacionales que se dedican a TNE por un porcentaje muy importante de oncólogos clínicos (44% de sus miembros lo son), debería encarar investigación en el área, probablemente en forma cooperativa, internacional y subsidiada, para salvar dos problemas: la dificultad en el reclutamiento de casos, dada su relativa infrecuencia, y las trabas regulatorias y financieras que han transformado a la investigación clínica independiente sobre tratamientos oncológicos en una especie en extinción en nuestro medio y en buena parte del mundo. Pero estas enfermedades son enfermedades huérfanas y si no asumimos su adopción, jamás podrán salir de ese indeseable lugar.