

# Neoplasia de localização primária desconhecida

Cancer of unknown primary site

**Paulo Ferreira\***, **Adriano Rodrigues\*\***, **Anabela Sá\*\*\***, **Nascimento Costa\*\*\*\***, **Armando Porto\*\*\*\*\***

## Resumo

**As neoplasias de localização primária desconhecida constituem um grupo heterogéneo de tumores malignos que têm como denominador comum as suas características biológicas. Apresentam uma incidência de 2 a 3% e são mais frequentes no homem com idade superior a 60 anos. Em termos globais têm mau prognóstico, mas há alguns subgrupos potencialmente curáveis que devem ser identificados precocemente, de forma a instituir uma terapêutica adequada. Os autores fazem uma revisão do tema com objectivo de apresentar uma metodologia diagnóstica e terapêutica que permita uma abordagem prática deste grupo de neoplasias.**

**Palavras chave: neoplasia de localização primária desconhecida, critérios clínicos, características biológicas, imunohistoquímica, tratamento, quimioterapia**

## Abstract

**Cancers of unknown primary site constitute a heterogeneous group having in common their biological behaviour. They have an incidence of 2 to 3% and are more frequent in males over the age of sixty. Generally they have a poor prognosis; however, certain subgroups are potentially curable and must be identified early in order to institute an adequate therapy. The authors make a review of the subject with the purpose of presenting a diagnostic and therapeutic methodology that allows a practical approach to this group of tumours.**

**Key words: cancer of unknown primary site,**

\**Interno do Internato Complementar de Medicina Interna*

\*\**Assistente Graduado de Medicina Interna*

\*\*\**Assistente Hospitalar de Medicina Interna*

\*\*\*\**Chefe de Serviço de Medicina Interna*

\*\*\*\*\**Director do Serviço de Medicina*

*Serviço de Medicina III do Hospital da Universidade de Coimbra*

Recebido para publicação a 29/01/2001

**clinical criteria, biologic behaviour, immunohistochemical analysis, treatment, chemotherapy**

## Conceito e critérios clínico-biológicos

As neoplasias de localização primária desconhecida constituem um grupo heterogéneo de tumores malignos no que diz respeito à história natural da doença, ao quadro clínico e ao tipo histológico. Têm em comum as características biológicas idênticas, justificando assim a sua inclusão no mesmo grupo<sup>1,2</sup>.

No passado foram genericamente consideradas como neoplasia oculta, uma vez que as manifestações clínicas e o estudo complementar de diagnóstico não permitiam identificar a localização primária ainda que, por vezes, houvesse uma forte suspeita. Esta incapacidade diagnóstica era atribuída à reduzida dimensão do tumor ou, mesmo, à sua tendência involutiva.

As neoplasias de localização primária desconhecida tiveram uma incidência de 10 a 15% na última década. No entanto, dados epidemiológicos recentes mostram uma diminuição para 2 a 3%, sendo mais frequente no homem com idade superior a 60 anos<sup>3-6</sup>.

Este diagnóstico deverá ser colocado quando se verificam, em conjunto, os seguintes critérios clínicos:

- neoplasia comprovada por biopsia;
- resultado histológico incompatível com neoplasia primária do local biopsado;
- resultados inconclusivos da história clínica, exame objectivo, hemograma, bioquímica, teleradiografia do tórax, tomografia axial computadorizada (TAC) da região abdomino-pélvica, mamografia - nas mulheres - e gonadotrofina coriónica humana (hCG), alfa-fetoproteína (AFP) e antigénio específico da próstata (PSA) - nos homens;
- impossibilidade de identificar a localização primária por exames complementares adicionais (com base nos resultados dos primeiros exames laboratoriais e revisão do estudo histológico)<sup>5</sup>.

Sob o ponto de vista biológico, estas neoplasias caracterizam-se por terem fenótipo metastático, padrão de disseminação atípico, capacidade de proliferar sem factores do hospedeiro (por exemplo, factores de crescimento e irrigação sanguínea) e, muitas vezes, histologia pouco diferenciada.

Este comportamento agressivo é, provavelmente, determinado por alterações genóticas como as que foram identificadas, em algumas linhagens celulares, a nível do primeiro par cromossómico. Geralmente, estas alterações encontram-se associadas a casos de neoplasia avançada<sup>5,7</sup>.

## Metodologia diagnóstica

O quadro clínico é dominado, habitualmente, pelas localizações secundárias, embora muitos doentes apresentem,

apenas, sinais sistêmicos de doença, tais como anorexia, astenia e emagrecimento<sup>8</sup>.

Numa primeira abordagem deverá ser feita uma história clínica detalhada e um exame objectivo completo, incluindo o toque rectal e o exame ginecológico. O estudo analítico deverá constar de hemograma, ionograma sérico, perfil glucídico e lipídico, avaliação das funções renal e hepática e velocidade de sedimentação à primeira hora. O estudo complementar, para definir o diagnóstico, deverá incluir teleradiografia do tórax, TAC abdomino-pélvica, mamografia na mulher e no homem bhCG, AFP e PSA<sup>5,9,10</sup>.

Após a avaliação inicial, que permite chegar ao diagnóstico de neoplasia metastisada, procede-se à colheita de material para exame histológico. Devem evitar-se as biópsias aspirativas por agulha fina, já que não permitem a obtenção de material em quantidade e qualidade adequadas para estudo ulterior.

A microscopia óptica permite classificá-la nos seguintes grupos histológicos:

- adenocarcinoma bem ou moderadamente diferenciado (60%),
- carcinoma espino-celular (5%),
- carcinoma pouco diferenciado, com ou sem adenocarcinoma (30%),
- neoplasia pouco diferenciada (5%)<sup>11,12</sup>.

A utilização adequada da imunohistoquímica, microscopia electrónica e análise citogenética, permitem a identificação e melhor caracterização de alguns subgrupos potencialmente curáveis<sup>13-15</sup>.

O desenvolvimento de anticorpos, monoclonais ou policlonais, dirigidos a produtos ou componentes celulares específicos, e a capacidade de detecção dessa ligação por métodos colorimétricos, tais como a peroxidase ou a estreptavidina-biotina, tornaram possível a caracterização de tumores não identificáveis pelas técnicas convencionais. No entanto, nenhum dos testes apresenta uma especificidade de 100%, pelo que terão sempre que se usar em associação. Por outro lado, dada a frequência de falsos positivos, a interpretação dos resultados deverá ser feita cuidadosamente por um patologista experiente. Entre os testes mais específicos há a salientar o que usa anticorpos dirigidos ao antigéneo leucocitário comum nos linfomas, e o que usa anticorpos dirigidos ao PSA no adenocarcinoma da próstata<sup>16,17</sup>.

A análise ultraestrutural por microscopia electrónica pode ser particularmente útil na identificação de alguns tumores, pela observação de determinados elementos celulares sugestivos, tais como, os pré-melanomas no melanoma, os grânulos neurosecretores nos tumores neuroendócrinos, os desmosomas no carcinoma espino-celular, os filamentos de actina-miosina no rabiomiosarcoma, ou o retículo endoplasmático extenso nos linfomas<sup>18,19</sup>.

A análise citogenética desempenha um papel importante no diagnóstico das neoplasias hematológicas e só recen-

temente tem sido aplicada aos tumores sólidos. Têm sido descritas alterações cromosómicas específicas associadas a alguns tumores, nomeadamente aos tumores germinativos (isocromosoma do braço curto do cromosoma 12), ao sarcoma de Ewing e ao neuroepitelioma periférico (translocação 11:22)<sup>20-22</sup>.

O estudo complementar posterior dependerá dos resultados da avaliação inicial e da análise histopatológica. Não deverão ser efectuados, por rotina, exames complementares de diagnóstico na ausência de mani-festações clínicas que os justifiquem, uma vez que essa prática acarreta maior incomodidade para o doente, eventual atraso na implementação de medidas terapêuticas, aumento dos custos e perda significativa da qualidade de vida<sup>23</sup>.

Doentes com adenocarcinomas tratáveis, tais como o da mama, ovário e próstata, são pouco frequentes neste grupo de doentes e requerem exames complementares de diagnóstico mais dirigidos.

Nas mulheres que apresentam adenopatias axilares, para além da mamografia, deverão ser pesquisados os receptores dos estrogéneos e progesterona, no tecido biopsado. Nas mulheres com carcinomatose peritoneal deverá ser realizada uma laparotomia exploradora. Nos homens com metástases ósseas, particularmente se forem osteocondensantes, deverá fazer-se o doseamento do PSA sérico e, também, a sua pesquisa no fragmento de biópsia por imunohistoquímica<sup>24</sup>.

O carcinoma espino-celular, em doentes com adenopatias cervicais, nomeadamente a nível do terço médio e superior, terá, provavelmente, origem na cabeça ou pescoço, pelo que deverá ser efectuado um exame otorrinolaringológico e do esófago superior que, para além da visualização directa, deve incluir biópsias de qualquer lesão suspeita. As adenopatias cervicais, localizadas a nível do terço inferior, ou supraclaviculares, deverão levantar a suspeita de neoplasia pulmonar. No entanto, a realização da broncofibroscopia só está indicada se a teleradiografia do tórax e o exame da cabeça e pescoço forem inconclusivos. Menos frequentemente, as adenopatias podem localizar-se a nível da região inguinal, devendo então, suspeitar-se de lesão primária perineal ou anorectal, estando indicada a execução de anoscopia e/ou colposcopia<sup>25,26</sup>.

Os doentes com carcinoma pouco diferenciado, com ou sem adenocarcinoma, são em regra mais jovens e apresentam, com frequência, envolvimento do mediastino, retroperitoneu e gânglios periféricos. Para além do doseamento da bhCG e da AFP deverão efectuar uma TAC torácica<sup>27</sup>.

### Abordagem terapêutica

Uma vez concluído o estudo complementar de diagnóstico definem-se os subgrupos em que uma terapêutica específica poderá ser benéfica.

As mulheres com carcinomatose peritoneal por adenocarcinoma, bem ou moderadamente diferenciado, deverão ser submetidas a cirurgia citoreduzora, seguida de quimio-

terapia baseada na cisplatina, como se de um tumor avançado do ovário se tratasse. Cerca de 10% das doentes permanecem em remissão absoluta durante mais de dois anos<sup>28-32</sup>.

As mulheres com envolvimento dos gânglios axilares por adenocarcinoma, bem ou moderadamente diferenciado, são tratadas como se tivessem um carcinoma da mama no estágio II, apresentando um prognóstico semelhante. Está indicada a mastectomia radical modificada ou a irradiação da mama associada a terapêutica sistêmica adjuvante com quimioterapia e/ou tamoxifeno<sup>33,34</sup>.

Os homens com metástases osteocondensantes de adenocarcinoma bem ou moderadamente diferenciado devem fazer hormonoterapia, como acontece no carcinoma da próstata, mesmo que o PSA sérico seja normal e a sua pesquisa negativa no fragmento de biópsia<sup>18</sup>.

Não existe terapêutica eficaz para os doentes com adenocarcinoma bem ou moderadamente diferenciado que não se incluam num dos subgrupos anteriormente referidos. No entanto, em casos particulares, e quando o doente apresenta um bom estado geral, pode optar-se pela quimioterapia. O esquema preferencial tem sido o cisplatina associado ao etopósido e, em alternativa, o FAM (5-fluoracilo, doxorubicina, mitomicina C) ou o 5-fluoracilo biomodula-

do pelo levo-folinato de cálcio<sup>35,36</sup>.

Os doentes com metástases ganglionares cervicais de carcinoma espino-celular devem ser submetidos a dissecação cervical radical e/ou radioterapia, associada à quimioterapia baseada no cisplatina. Se as metástases forem supra-claviculares, e não houver evidência de neoplasia abaixo da clavícula, adopta-se a mesma estratégia terapêutica.<sup>5,37</sup>

Os doentes com metástases ganglionares inguinais de carcinoma espino-celular deverão ser submetidos a dissecação ganglionar e/ou radioterapia<sup>18</sup>.

Foram descritos alguns subgrupos de doentes com carcinoma pouco diferenciado, com ou sem adenocarcinoma, que respondem favoravelmente à terapêutica; entre eles, há a referir os tumores germinativos atípicos, os tumores neuroendócrinos e os tumores localizados, predominantemente, ao espaço retroperitoneal e gânglios periféricos. No entanto, todos os doentes deste grupo devem fazer um protocolo de quimioterapia baseado na cisplatina, associada, por exemplo, ao etopósido e à bleomicina. No final do segundo ciclo deve avaliar-se a resposta à terapêutica e, se esta for favorável, devem fazer-se mais dois ciclos<sup>18,38</sup>.

A maioria dos doentes não faz parte dos subgrupos anteriormente referidos e tem indicação, apenas, para medidas de suporte.

## Bibliografia

- Lembersky BC, Thomas LC. Metastases of unknown primary site. *Med Clin N Am* 1996; 80 (1): 153-171.
- Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed. *Cancer. Principles and practice of oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Co 1997: 2423-2443.
- Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2035-2039.
- Nystrom JS, Weiner JM, Wolf RM et al. Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. *JAMA* 1979; 241: 381-383.
- Stone RM. Metastatic cancer of unknown primary site. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, ed. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: The MacGraw-Hill Companies Inc, 1998: 614-618.
- Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995; 75 (1): 354-356.
- Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN et al. The biology of unknown primary tumours. *Semin Oncol* 1993; 20: 238.
- Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC. Unknown primary tumours metastatic to liver. *J Clin Oncol* 1998; 16 (6): 2105-2112.
- Karsell PR, Sheedy PF, O'Connell MJ. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *JAMA* 1982; 248 (3): 340-343.
- Mc Millan JH, Levine E, Stephens RH. Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown primary site: a retrospective study. *Radiology* 1982; 143: 143-146.
- Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, Irwin LE, Bateman JR, Wolf RM. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977; 4: 53-58.
- 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-year experience. *J Clin Oncol* 1992; 10: 912-922.
- Azar HA, Espinoza CG, Richman AV, Saba SR, Wang T. "Undifferentiated" large cell malignancies: an ultrastructural and immunocytochemical study. *Hum Pathol* 1982; 13: 323-333.
- 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: 1931-1938.
- Hales SA, Gatter KC, Heryet A, Masur DY. The value of immunocytochemistry in differentiating high-grade lymphoma from other anaplastic tumours: a study of anaplastic tumours from 1940 to 1960. *Leuk Lymphoma* 1989; 1: 59-63.
- Warnke RA, Gatter KC, Falini B, et al. Diagnosis of human lymphoma with monoclonal antileukocyte antibodies. *N Engl J Med* 1983; 309: 1275-1281.
- Allhoff EP, Proppe KH, Chapman CM, Lin CW, Prout GR Jr. Evaluation of prostate specific acid phosphatase and prostate specific antigen in identification of prostatic cancer. *J Urol* 1983; 129: 315-318.
- Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 1993; 329 (4): 257-263.
- Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site: a newly recognised clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988; 109: 364-371.
- Bosl GJ, Dmitrovsky E, Reuter V, Samaniego F, Murty VVVS, Chaganti RSK. A specific karyotypic abnormality in germ cell tumours. (abst). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; 8: 131.
- Turc-Carel C, Philip I, Berger MP, Philip T, Lenoir GM. Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma. *N Engl J Med* 1983; 309: 497-498.

22. Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, Miser J, Douglas EC, Israel MA. Chromosome translocation in peripheral neuroepithelioma. *N Engl J Med* 1984; 311: 584-585.
23. Stewart JF, Tattersall MHN, Woods RL, Fox RM. Unknown primary adenocarcinoma: incidence of over investigation and natural history. *Br Med J* 1979; 1: 1530-1533.
24. Bhatia SK, Saclarides TJ, Witt TR, Bonomi PD, Anderson KM, Economou SG. Hormone receptor studies in axillary metastases from occult breast cancer. *Cancer* 1987; 59: 1170-1172.
25. Medini E, Medini AM, Lee CKK, Gapany M, Levitt SH. The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol* 1998; 21 (2): 121-125.
26. De Braud F, Al-Sarraf M. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumour site of the neck. *Semin Oncol* 1993; 20: 273-278.
27. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients presenting with tumours of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2094-2103.
28. Dalrymple JC, Bannatyne P, Russel P, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer* 1989; 64: 110-115.
29. Hochster H, Wernz JC, Muggia FM. Intra-abdominal carcinomatosis with histologically normal ovaries. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 931-932.
30. Chen KT, Flam MS. Peritoneal papillary serous carcinoma with long-term survival. *Cancer* 1986; 58: 1371-1373.
31. Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, et al. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women: a distinctive subset of adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 1989; 111: 213-217.
32. Ransom DT, Patel SR, Keeney GL, Malkasian GD, Edmonson JH. Papillary serous carcinoma of the peritoneum: a review of 33 cases treated with platin-based chemotherapy. *Cancer* 1990; 66: 1091-1094.
33. Patel J, Nemoto T, Rosner D, Dao TL, Pickren JW. Axillary lymph node metastases from an occult breast cancer. *Cancer* 1981; 47: 2923-2927.
34. Rosen PP. Axillary lymph node metastases in patients with occult non-invasive breast carcinoma. *Cancer* 1980; 46: 1298-1306.
35. Milliken ST, Tattersall MHN, Woods RL, et al. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: a randomised study of two combination chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1645.
36. Van der Gaast A, Verweij J, Planting AST et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin and mitomycin-C (FAM) combination chemotherapy for metastatic adenocarcinoma of unknown primary. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 765.
37. Weir L, Keane T, Cummings B et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Rad Oncol* 1995; 35: 206-211.
38. Lenzi R, Hess KR, Abbruzzese MC, Raber MN, Ordoñez NG, Abbruzzese JL. Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown origin: favourable subsets of patients with unknown primary carcinoma? *J Clin Oncol* 1997; 15 (5): 2056-2066.