

NEOPLASIA DE LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA DESCONHECIDA

PAULO FERREIRA, ROSÁRIO LEBRE, ADRIANO RODRIGUES, ANABELA SÁ,
NASCIMENTO COSTA, ARMANDO PORTO

Serviço de Medicina III. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO

As neoplasias de localização primária desconhecida constituem um grupo heterogéneo de tumores malignos que têm como denominador comum as suas características biológicas.

Analisaram-se, retrospectivamente, os casos clínicos com o diagnóstico de neoplasia de localização primária desconhecida, internados e estudados no Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra no período compreendido entre 1 de Janeiro de 1992 e 30 de Junho de 1998.

Estudaram-se 26 casos correspondendo a 2,5% do número total de tumores, com uma mediana de idades de 64 anos e uma relação entre os sexos masculino e feminino de 4,2:1. O tipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma bem ou moderadamente diferenciado (46,1% dos casos). A sobrevivência global destes doentes foi de 3,9% aos três anos.

A prevalência foi comparável à da literatura recentemente publicada, o que reflecte uma boa capacidade diagnóstica. No entanto, o prognóstico é mau, revelando a agressividade da doença e a ausência de terapêutica eficaz na maioria dos casos.

Palavras chave: neoplasia de localização primária desconhecida, critérios clínicos; quimioterapia

SUMMARY

CANCER OF UNKNOWN PRIMARY SITE: SERIES OF AN INTERNAL MEDICINE SERVICE

Cancers of unknown primary site constitute a heterogeneous group having in common their biological behaviour.

We have analysed patients with cancer of unknown primary site admitted to University Hospital of Coimbra / Internal Medicine Service III from 1st January of 1992 to 30th June of 1998.

The study included 26 patients corresponding to a prevalence of 2.5% malignant neoplasias; the median age of affected patients was 64 years old with a male-to-female ratio of 4.2:1. The most frequent histological type was well differentiated and moderately well differentiated adenocarcinoma, 46.1% of all cases. Three years global survival rate was 3.9%.

The herein-reported prevalence is comparable to that found in recent literature, showing a good diagnostic skill. As expected, the prognosis was poor, revealing the disease's aggressiveness and the lack of efficient therapy in the majority of case.

Keywords: cancer of unknown primary site, clinical criteria; chemotherapy

INTRODUÇÃO

As neoplasias de localização primária desconhecida constituem um grupo heterogêneo de tumores malignos no que diz respeito à história natural da doença, ao quadro clínico e ao tipo histológico^{1,2}.

Apresentam uma incidência de 2 a 3% e são mais frequentes no sexo masculino após os 60 anos de idade³⁻⁶.

Sob o ponto de vista biológico caracterizam-se por terem fenótipo metastático, padrão de disseminação atípico e, muitas vezes, histologia pouco diferenciada.

O comportamento biológico agressivo que os caracteriza é, provavelmente, determinado por alterações genóticas como as que foram identificadas, em algumas linhagens celulares, a nível do primeiro par cromossômico. Geralmente, estas alterações encontram-se associadas a casos de neoplasia avançada^{5,7}.

MATERIAL E MÉTODOS

Analisaram-se, retrospectivamente, os casos clínicos com o diagnóstico de neoplasia de localização primária desconhecida, internados e estudados no Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), no período compreendido entre 1 de Janeiro de 1992 e 30 de Junho de 1998.

Em todos eles, o diagnóstico foi estabelecido com base nos seguintes critérios:

- neoplasia comprovada por biópsia;
- resultado histológico incompatível com neoplasia primária do local biopsado;
- resultados inconclusivos da história clínica, exame objectivo, hemograma, bioquímica, teleradiografia do tórax, tomodensitometria axial computadorizada (TAC) da região abomino-pélvica, mamografia - nas mulheres - e gonadotrofina coriônica humana (bhCG), alfa-fetoproteína (AFP) e antígeno 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)⁵.

Foram classificados nos seguintes grupos histológicos:

- adenocarcinoma bem ou moderadamente diferenciado;
- carcinoma espino-celular;
- carcinoma pouco diferenciado, com ou sem adenocarcinoma;
- neoplasia pouco diferenciada^{8,9}.

O nível sócio-económico dos doentes determinou-se de acordo com a escala de Graffard¹⁰.

Os dados foram tratados de forma descritiva com o intuito de identificar as características dos doentes e dos

tumores, as formas de apresentação, as terapêuticas utilizadas e as taxas de sobrevivência.

Estabeleceram-se correlações na tentativa de avaliar a importância do tipo histológico e a influência da terapêutica na sobrevivência.

Resultados

Os 26 casos analisados representam 2,5% do total das neoplasias diagnosticadas no período referido.

A mediana de idades é de 64 anos, com limites situados entre os 28 e os 83 anos e uma relação entre os sexos, masculino e feminino, de 4,2:1. Todos os doentes eram de raça branca e 42,4% pertenciam à classe sócio-económica média baixa (Quadro I).

Quadro I — Características gerais

Idade (anos)	Nº de doentes (n=26)	Percentagem %
<39	2	7,7
40-49	3	11,4
50-59	5	19,2
60-69	11	42,4
70-79	4	15,4
>80	1	3,9
Mediana de idades	64	-
Amplitude de variação	28-83	-
Sexo		
Masculino	21	80,8
Feminino	5	19,2
Raça		
Branca	26	100
Nível sócio-económico		
Médio baixo	11	42,4
Médio	9	34,6
Médio alto	6	23,0

A localização tumoral mais frequente foi o fígado (65,4%), seguido dos gânglios intra-abdominais (42,4%), dos gânglios periféricos (23%) e dos ossos (23%) (Quadro II).

Os tipos histológicos mais frequentes foram o adenocarcinoma, bem ou moderadamente diferenciado, em 46,1% dos casos e o carcinoma pouco diferenciado, em 38,5% (Quadro II).

Os sinais sistémicos de doença foram a manifestação clínica mais vezes encontrada, tendo surgido em 84,6% dos doentes, seguidos das alterações respiratórias, em 46,1%, e das dores ósseas, em 34,6% (Quadro III).

A anemia normocrómica e normocítica estava presente

Quadro II — Localizações secundárias e histologia

Localizações secundárias	Nº de doentes (n=26)	Percentagem %
Fígado	17	65,4
Adenopatias abdominais	11	42,4
Adenopatias periféricas	6	23,0
Osso	6	23,0
Pulmão	5	19,2
Adenopatias mediastínicas	4	15,4
Peritoneu	4	15,4
Linfangite carcinomatosa pulmonar	3	11,4
Massa abdominal	3	11,4
Cérebro	2	7,7
Histologia		
Adenocarcinoma bem ou moderadamente diferenciado	12	46,1
Carcinoma espino-celular	2	7,7
Carcinoma pouco diferenciado com ou sem adenocarcinoma	10	38,5
Neoplasia pouco diferenciada	2	7,7

Quadro III — Sinais e sintomas

	Nº de doentes (n=26)	Percentagem %
Sinais sistêmicos de doença	22	84,6
Manifestações respiratórias	12	46,1
Dores ósseas	9	34,6
Alterações digestivas	8	30,8
Adenopatias periféricas	6	23,0
Manifestações neurológicas	5	19,2

em 61,5% dos doentes; 50% tinham hipoalbuminemia e 42,4% elevação da fosfatase alcalina e da GGT (Quadro IV).

A análise dos marcadores tumorais não permitiu estabelecer nenhum padrão específico que se correlacionasse com a patologia em causa.

A quimioterapia foi utilizada, como terapêutica única, em 23% dos casos, e em associação à cirurgia e/ou radioterapia, em 11,7%. Em 50% dos doentes só houve indicação para terapêutica de suporte (Quadro V).

A sobrevivência foi de 34,6% ao primeiro ano, 15,4% aos dois anos e 3,9% aos três anos (Quadro VI).

Os doentes com neoplasia pouco diferenciada tiveram uma sobrevivência de 100% ao primeiro ano e de 50% aos três anos. Todos os outros tiveram uma sobrevivência inferior a 50% ao primeiro ano e nenhum sobreviveu até aos três anos (Figura 1).

Quadro IV — Alterações analíticas

	Nº de doentes (n=26)	Percentagem %
Anemia normocrômica normocítica	16	61,5
Hipoalbuminemia	13	50,0
Fosfatase alcalina e GGT elevadas	11	42,4
Hipercalcemia	6	23,0
AST e ALT elevadas	4	15,4
Sem alterações	3	11,4

Quadro V — Tipos de terapêutica

	Nº de doentes (n=26)	Percentagem %
Cirurgia	3	11,4
Quimioterapia	6	23,0
Radioterapia	1	3,9
Quimio + Radio	1	3,9
Cirurgia + Quimioterapia	1	3,9
Cirurg + Quimio + Radio	1	3,9
Terapêutica de suporte	13	50,0

Quadro VI — Sobrevivência

	Nº de doentes (n=26)	Percentagem %
1 ano	9	34,6
2 anos	4	15,4
3 anos	1	3,9

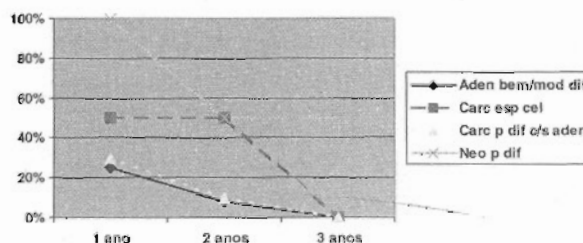


Fig.1 — Correlação Histologia/Sobrevivência

Dos seis doentes submetidos a quimioterapia isolada, metade sobreviveram dois anos e um doente sobreviveu três anos. Dos treze doentes com indicação para fazerem, apenas, terapêutica de suporte, três tiveram sobrevivência de um ano (Figura 2).

A neutropenia febril foi a complicação mais frequente nos doentes submetidos a quimioterapia (Quadro VII).

Quadro VII — Doentes tratados com quimioterapia

Idade	Histologia	Terapêutica*	Complicações	Sobrevivência
56	Adenocarcinoma bem	FPE + R	-	2 anos *
68	ou moderadamente	F	-	3 meses
69	diferenciado	G	Insuf. card. cong	4 meses
55		FAM	-	4 meses
66	Carcinoma	F	-	2 anos
52	espinho-celular	Exérese de metástase cerebral + FAM	-	3 meses
61	Carcinoma pouco	PEI	Neutropenia febril	2 anos
49	diferenciado com ou sem adenocarcinoma	Exérese de metástase cerebral + R + PE	Neutropenia febril	5 meses
28	Neoplasia pouco diferenciada	PEB + PAB + CAV	Neutropenia febril Candidíase orofaríngea	3 anos

* P cis-platina, E etoposídeo, B bleomicina, A doxorubicina, C ciclofosfamida, I ifosfamida, V vincristina, F 5-fluoracilo, M mitomicina C, G gencitabina, R radioterapia
* doente vivo

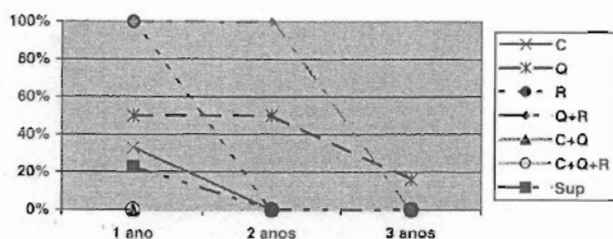


Fig. 2 — Correlação Terapêutica/Sobrevivência

DISCUSSÃO

A prevalência da neoplasia de localização primária desconhecida, na nossa série, foi comparável à da literatura mais recente, o que revela uma boa capacidade diagnóstica. Um dos factores responsáveis por este facto, poderá ser a realização sistemática da TAC abdomino-pélvica na avaliação inicial da patologia tumoral, já que permite excluir tumores primários intra-abdominais, que requerem outro tipo de abordagem^{11,12}.

Embora o estudo retrospectivo incida sobre uma amostra de pequenas dimensões, as características demográficas são, na generalidade, semelhantes às descritas na literatura consultada.

Nos casos analisados, a localização tumoral mais frequente foi o fígado e não os gânglios linfáticos, como se refere na maior parte da literatura⁸. Tal constatação pode dever-se ao facto dos doentes com adenopatias, que requerem cirurgia e/ou radioterapia, não serem enviados ao nosso Serviço, enquanto que os doentes com localizações hepáticas são preferencialmente estudados e/ou tratados no Serviço de Medicina III.

A maioria dos doentes apresentava sinais sistémicos de doença e/ou alterações analíticas sugestivas de doença crónica consumptiva, tais como a anemia normocrómica e normocítica e a hipoalbuminémia.

Alguns dos doentes que atingiram uma maior sobrevivência foram sujeitos a quimioterapia. Destes nem todos pertenciam a subgrupos favoráveis, o que sugere que poderá haver um benefício evidente com a terapêutica médica nos doentes com neoplasias mais indiferenciadas⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. LEMBERSKY BC, THOMAS LC: Metastases of unknown primary site. *Med Clin N Am* 1996;80 (1): 153-71
2. 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: 2423-43.
3. 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;148:2035-9
4. NYSTROM JS, WEINER JM, WOLF RM, et al: Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. *JAMA* 1979;241:381-3
5. 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, 1998:614-8
6. MUIR C: Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995;75 (1):354-6
7. ABBRUZZESE JL, LENZI R, RABER MN, et al: The biology of unknown primary tumours. *Semin Oncol* 1993;20:238
8. NYSTROM JS, WEINER JM, HEFFELFINGER-JUTTNER J, IRWIN LE, BATEMAN JR, WOLF RM: Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977;4:53-8
9. HAINSWORTH JD, GRECO FA: Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 1993;329(4):257-63
10. FERREIRA P, OLIVEIRA J, RODRIGUES A, SÁ A, COSTA N, PORTO A: Terapêutica médica do carcinoma do esôfago. *Revista de Gastroenterologia & Cirurgia, Set-Out 1998; vol XV(79):169-175*
11. KARSSELL PR, SHEEDY PF, O'CONNELL MJ: Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *JAMA* 1982;248(3):340-3
12. 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; 143:143-6