

## Tumor Primário Desconhecido. Análise de 23 Casos

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA<sup>1,3</sup>, ARON MINIAN<sup>2</sup>, REGINA COELI AIEX DOS SANTOS E SILVA<sup>1</sup>

Hospital Naval Marcílio Dias — Rio de Janeiro, RJ

### Resumo

*O tumor primário desconhecido (TPD) tem sido avaliado em estudos retrospectivos nas últimas décadas, com melhor definição da sua história natural e abordagem terapêutica. É consenso na literatura especializada que a avaliação semiológica desta patologia seja abreviada por um trabalho conjunto e organizado, visando à economia de tempo e dinheiro, ao bem-estar do paciente e à pronta instalação do tratamento, se indicado. Dos 23 casos levantados no Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), no período de 22.12.80 a 10.10.84, o adenocarcinoma foi o histopatológico dominante e os homens foram mais acometidos que as mulheres numa proporção de 1,3:1. A idade variou de 16 a 75 anos (média = 54,1 anos), sendo que 65,2% dos pacientes tinham mais de 50 anos. A apresentação inicial da doença se fez mais em linfonodos periféricos, ossos, mediastino e por derrames serosos. O tumor primário ficou definido em 12 casos (52%) e a necrópsia, realizada em 5 casos, definiu o tumor primário em todos eles. Pulmão, próstata e pele (melanoma) representaram o local do tumor primário em 50% dos casos definidos. Não se teve o objetivo de analisar a sobrevida destes pacientes, pois 10 dos 23 casos ocorreram no ano do levantamento. A terapêutica, quando efetuada, foi diversificada e sempre com finalidade paliativa.*

**Unitermos:** câncer primário desconhecido; câncer metastático de origem desconhecida; câncer metastático de local primário desconhecido; câncer com primário desconhecido; metástases de origem desconhecida; tumor de origem desconhecida

### Introdução

Define-se como TPD o tumor maligno comprovado histopatologicamente a partir de uma metástase, cujo local primário permanece indeterminado à anamnese, exame físico (inclusive ginecológico, proctológico e otorrinolaringológico), radiografia do tórax, análise sumária da urina, hemograma e pesquisa de sangue oculto nas fezes<sup>1-3</sup>. O tumor primário não é diagnosticado seja por não mostrar tamanho suficiente para detecção pelos atuais métodos semióticos, localizar-se em órgãos de difícil avaliação, ter sido removido por excisão, fulguração, necrose ou dilatação e curetagem, ter regredido espontaneamente ou seja por pesquisa insuficiente do material de necrópsia<sup>2-5</sup>.

É uma patologia agressiva; de comportamento inesperado; já diagnosticada como doença avançada, visto que a primeira lesão que se manifesta é metastática; e de abordagem terapêutica multidisciplinar. A pesquisa do tumor primário deve ser abreviada por um trabalho conjunto e organizado, visando à economia de tempo e dinheiro, ao bem-estar do paciente e à imediata

indicação terapêutica, quando é o caso. Os exames complementares, portanto, devem ser solicitados com objetividade, já que o número de falso-positivo e falso-negativo é considerável<sup>1,3,6,7</sup> e o tumor primário permanece oculto mesmo à necrópsia, em cerca de 25% dos casos<sup>2,3,5,7</sup>.

Toda sistematização na avaliação do tumor primário orienta-se no sentido de determinar a indicação do tratamento, com benefícios previsíveis, como nos casos de linfonodos periféricos metastáticos, em que o tratamento cirúrgico e/ou radioterápico é de grande valia<sup>2,4,8,9</sup>; de tumores da mama e da próstata, que se beneficiam com a hormonioterapia; e das respostas dramáticas observadas com a quimioterapia, nos tumores germinativos<sup>1-3,10</sup>.

A incidência de TPD é variável. Nas séries relatadas, os percentuais oscilam de 0,5 a 15% dos tumores sólidos<sup>1,2,5,6,10</sup>. Holmes e Fouts<sup>5</sup> alertam que o progresso dos meios complementares de diagnóstico não alterou significativamente a proporção de TPD, cuja frequência, a partir de 1950, tem sido muito variável. O levantamento da Campanha Nacional de Combate ao

<sup>1</sup> Médica Oncologista do Hospital Naval Marcílio Dias — RJ. <sup>2</sup> Chefe do Serviço de Clínica Médica. Trabalho apresentado na IV Jornada Médica do Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, em 1984, e laureado com o 1º lugar. Agradecimentos: a Yvelise de Castro Guimarães, Rosa Maria Lopes Tavares e Maria Teresa de Jesus da Silva, pela colaboração prestada. Endereço para correspondência: <sup>3</sup> Rua César Zama, 185 — Rio de Janeiro, RJ. CEP 20721.

Câncer<sup>11</sup> mostrou 22.620 (6,1%) casos de TPD em 369.767 casos de neoplasias malignas diagnosticadas de 1976 a 1980, em todo o Brasil.

Apesar de comportar-se clinicamente de forma diversa do tumor com local primário conhecido<sup>1,2,6,7,12</sup>, pois seu padrão de disseminação seria inesperado quando determinado o local primário, já há indícios estatísticos do comportamento biológico do TPD:

- acomete mais homens do que mulheres, na faixa etária dos 50-60 anos<sup>1-5,8,10,12,13</sup>;
- acima do diafragma, o local primário mais comum é o pulmão e abaixo, o pâncreas<sup>1-3,6,7,12,13</sup>;
- o padrão metastático mais freqüente é o de lesões em pulmão, fígado, ossos, pele e linfonodos<sup>1-3,5-7</sup>;
- a sobrevida não é alterada pela terapêutica, na grande maioria dos casos, mas com esta se persegue a prevenção de complicações e uma melhor qualidade de vida para o paciente<sup>2-5,7,8,10,12,13</sup>. A sobrevida depende do tipo histológico (carcinoma escamoso versus adenocarcinoma), do padrão de metástases (linfoniado versus víscera) e da capacidade funcional do paciente<sup>2,3,8,9</sup>;
- metástases de tumores não epidermóides geralmente envolvem um ou mais órgãos, enquanto que as de tumores epidermóides são loco-regionais.

Os critérios para a pesquisa do tumor primário devem basear-se no tipo histológico da metástase e não no padrão de disseminação da doença, devendo a pesquisa ser orientada no sentido do órgão sintomático<sup>1-4,6-8,10,12</sup>.

## Material e métodos

Foram avaliados 23 casos de TPD, ocorridos no HNMD entre dezembro/80 e outubro/84, representando 5,8% dos pacientes com neoplasia maligna não hematológica encaminhados ao Setor de Oncologia. Dez casos ocorreram em 1984 e oito pacientes estavam vivos na época do levantamento (Quadro 1). Os lançados neste quadro como indeterminados são os pacientes com evolução ignorada, por terem sido transferidos para outro hospital ou retornado ao seu Estado de origem.

A idade variou de 16 a 75 anos, com média de 54,1 anos, sendo que 65,2% dos pacientes tinham mais de 50 anos (Quadro 2). Treze homens e 10 mulheres foram incluídos.

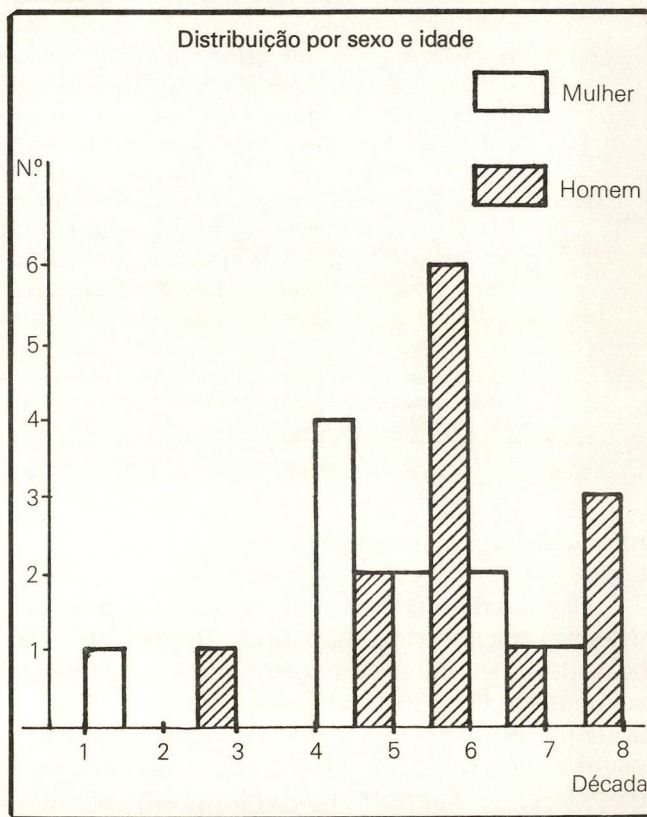
A avaliação semiótica foi orientada conforme os órgãos sintomáticos e a biópsia executada nas lesões mais acessíveis, evitando-se as lesões de acesso difícil como as localizadas em retroperitônio (Figura 1) ou cérebro (Figura 2).

As lesões cerebrais constituíram a maioria dos ca-

Quadro 1

Levantamento	
Período — 22.12.80 a 10.10.84	
Neoplasia maligna .....	395 casos
TPD .....	32 casos
TPD avaliável .....	23 casos
vivos .....	8 casos
óbitos s/necrópsia .....	7 casos
óbitos c/necrópsia .....	5 casos
indeterminados .....	3 casos

Quadro 2



sos excluídos, na presente série, por falta de confirmação de malignidade.

A necrópsia foi realizada em apenas cinco casos.

## Resultados

O Quadro 3 mostra a distribuição das lesões como iniciais ou concomitantes. A análise do percentual total revela os linfonodos periféricos, ossos, mediastino, serosas, cérebro e fígado como os locais mais freqüentes de metástases, que se relacionaram mais com tumores primários em pulmão, próstata e pele (melanoma), como pode ser observado no Quadro 4.

O tipo histológico mais diagnosticado foi o adenocarcinoma, representando 43,4% dos casos (Quadro 5). O exame patológico não confirmou as suspeitas clínicas de linfoma.

Apenas 12 casos tiveram o tumor primário definido; os locais são lançados no Quadro 6. Pulmão, próstata e pele (melanoma) representam 50% dos diagnósticos definitivos. Nestes 12 casos, os métodos de diagnóstico foram variados (Quadro 7), merecendo comentários:

- a) Biópsia incisional — biópsia de próstata em paciente com massa mediastínica e supraclavicular e com histopatológico de adenocarcinoma metastático.
- b) Peça operatória — um caso em que a ressecção de massa axilar, com histopatológico prévio de carcinoma metastático, revelou carcinoma ductal infiltrante;
  - um caso de neoplasia maligna indiferenciada em linfonodo cervical, cuja exploração cirúrgica demonstrou tumor de glândula salivar;
  - um caso de melanoma amelanótico diagnosticado em lesão axilar ressecada.
- c) Citologia — a citologia de líquido ascítico definiu um caso de tumor primário ovariano e a citologia de broncoaspirado solucionou um caso de adenocarcinoma metastático para L<sub>5</sub>, com radiografia do tórax normal.
- d) Teste terapêutico — efetuado em um caso de carcinoma metastático para linfonodo ilíaco, em paciente previamente prostatectomizado, sem histopatológico conhecido, verificando-se resposta objetiva com estrogênio-terapia.
- e) Necrópsia — definiu todos os casos em que foi efetuada:
  1. Sarcoma de Ewing multicêntrico, em caso de neoplasia maligna de células redondas (Figuras 3, 4, 5, 6).

2. Timoma, com diagnóstico em vida de neoplasia maligna indiferenciada.

3. Adenocarcinoma do pulmão, em pacientes com lesões em coluna vertebral, mediastino e leptomeninge.

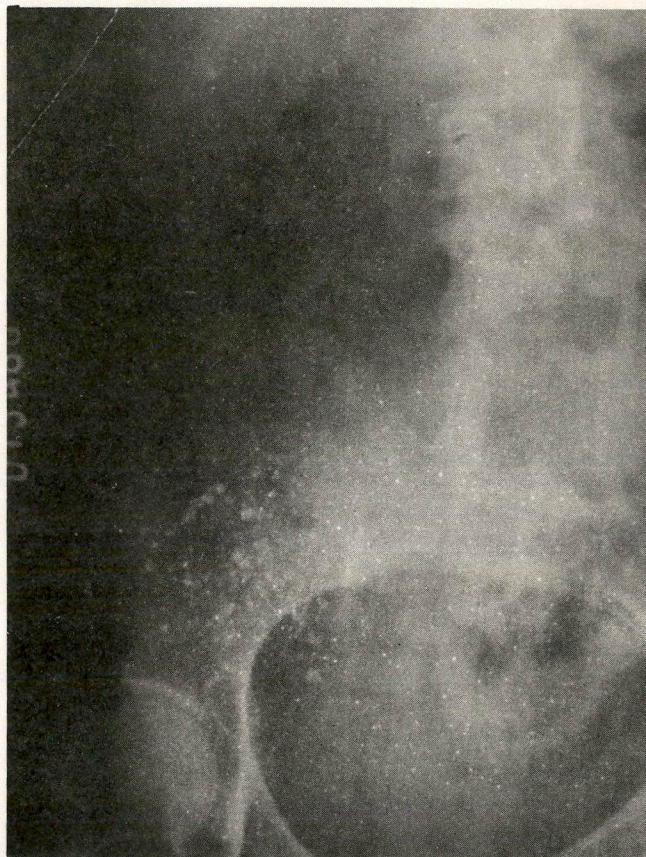


Figura 1 — Extensa lesão destruindo coluna lombo-sacra.

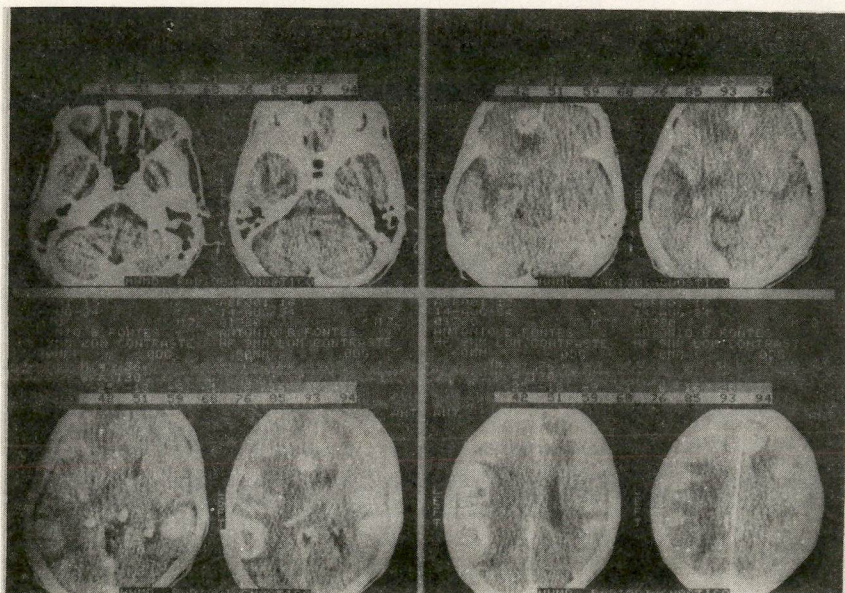


Figura 2 — CT cerebral com múltiplas lesões sugestivas de metástases.

**Quadro 3** — Distribuição dos locais das metástases

Localização da metástase	Primeira lesão	Outras lesões	% Total
Linfonodos Periféricos	7	4	47,8
Ossos	4	6	43,4
Mediastino	3	3	26,0
Derrame Pleural	2	2	17,3
Carcinomatose Peritoneal	4	—	17,3
Cérebro	1	2	13,0
Fígado	—	3	13,0
Pulmão	—	2	8,6
Derrame Pericárdico	1	1	8,6
Partes Moles	—	2	8,6
Ascite	1	1	8,6
Massa Abdominal	—	1	4,3
Retroperitônio	—	1	4,3

**Quadro 4** — Localização das primeiras lesões relacionada com a localização dos tumores primários

Primeira lesão	Tumor primário		
Linfonodos periféricos	7	Melanoma	2
		Próstata	1
		Mama	1
		Glândula salivar	1
		Indeterminado	2
Ossos	4	Pulmão	2
		Rim	1
		Oso	1
Carcinomatose peritoneal	4	Indeterminado	4
Mediastino	3	Próstata	1
		Timo	1
		Indeterminado	1
Derrame pleural	2	Indeterminado	2
Cérebro	1	Indeterminado	1
Derrame pericárdico	1	Indeterminado	1
Ascite	1	Ovário	1

**Quadro 5** — Relação entre os tipos histológicos das metástases e o número de tumores primários

Histopatológico da metástase	Tumor primário	
Adenocarcinoma	10	4
Carcinoma	5	2
Neop. maligna indiferenciada	3	3
Adenocarc. células claras	1	1
Ca. indif. pequenas células	1	—
Neop. maligna de células redondas	1	1
<i>Pseudomixoma peritonei</i>	1	—
Melanoma maligno	1	1
Total	23	12 (52%)

**Quadro 6** — Locais do tumor primário definitivo

Local	Freqüência
Próstata	2
Pulmão	2
Pele	2
Mama	1
Ovário	1
Rim	1
Timo	1
Glândula salivar	1
Oso	1
Total	12

**Quadro 7** — Métodos diagnósticos definitivos

Tipo	Freqüência
Biópsia incisional	1
Peça operatória	3
Citologia	2
Teste terapêutico	1
Necrópsia	5
Total	12

4. Melanoma maligno definindo um caso de neoplasia maligna indiferenciada em linfonodos inguinais.

5. Adenocarcinoma do rim, em paciente que apresentava lesões em ossos e mediastino, cuja biópsia revelara adenocarcinoma de células claras.

## Discussão

Embora aceito como entidade nosológica, não existe na literatura uma definição consensual para o TPD. Duas dificuldades são apresentadas: a avaliação deve-se estender até que órgãos e por quanto tempo, antes que se classifiquem a(s) metástase(s) como de origem desconhecida? E como classificar os casos de lesões secundárias de tumores primários previamente ressecados, mas não examinados patologicamente?

Sem dúvida, a melhor definição deve exprimir os limites da pesquisa através dos meios complementares do diagnóstico e os motivos pelos quais a lesão inicial não é diagnosticada. Exemplo, nesta série, é o diagnóstico de melanoma amelanótico em paciente que, seis anos antes, tivera lesão cutânea ressecada, mas não submetida ao exame patológico.

A necrópsia é um importante método de diagnóstico definitivo, principalmente nos casos de metástases disseminadas. Dos 23 casos estudados, 12 chegaram ao êxito letal, sendo que apenas cinco foram submeti-



Figura 3 — Caso de neoplasia maligna de células redondas. Fratura patológica de C<sub>3</sub>.

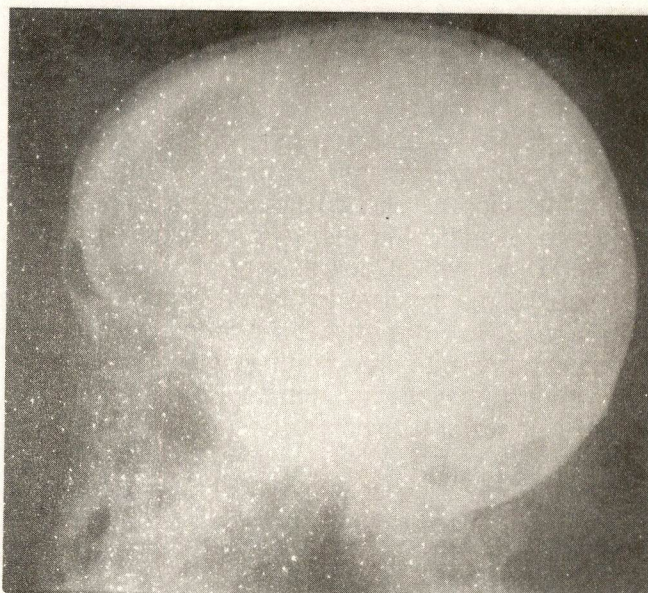


Figura 4 — Mesmo caso. Lesões osteolíticas em calota craniana.



Figura 5 — Mesmo caso. Cintilografia óssea.

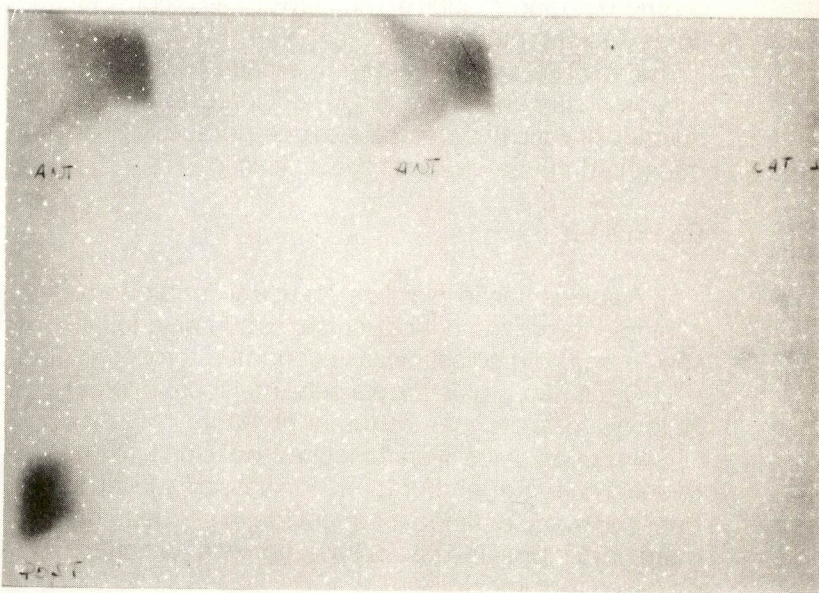


Figura 6 — Mesmo caso. Cintilografia hepática.

dos à necrópsia. Aos sete óbitos restantes, somam-se os três casos classificados como "indeterminados" por perda de seguimento, resultando em prejuízo para a análise da sobrevida.

A evolução dos casos constitui-se também em fator diagnóstico importante. Em dois casos, manifestações clínicas indubitáveis do tumor primário apresentaram-se a posteriori. Num deles, o surgimento de nódulo mamário homolateral, dois anos após a ressecção de massa axilar metastática, confirmou a mama como local primário. No outro, a detecção de linfonodo metastático, em paciente previamente prostatectomizado, contribuiu para o diagnóstico de tumor primário da próstata, já sustentado pela resposta à estrogênio-terapia.

Falhas diagnósticas aparentes podem ser levantadas, porém à luz de análise retrospectiva, após necrópsia. Os diagnósticos de timoma, sarcoma de Ewing, melanoma maligno e adenocarcinoma renal tiveram, em vida dos pacientes, aspectos que, em maior ou menor escala, incompatibilizavam os diagnósticos. Esses aspectos foram, respectivamente: resposta à quimioterapia e não à radioterapia observada no caso neoplasia maligna indiferenciada em mediastino; características das lesões ósseas e extenso envolvimento hepático, no caso da neoplasia maligna de células redondas; ausência de lesão cutânea, no caso de neoplasia maligna indiferenciada; e avaliação urogenital normal, no caso de adenocarcinoma de células claras.

A análise da resposta aos tratamentos aplicados e do tempo de sobrevida dos pacientes não se constituiu em objetivo do levantamento, visto o número de casos ocorridos no ano de 1984 e o número de casos com perda de seguimento.

Como o TPD apresenta alta mortalidade, deve-se avaliar criteriosamente a relação benefício/custo da pesquisa diagnóstica e da terapêutica que, por sua vez, não podem admitir retardos na sua aplicação.

## Conclusões

1. A apresentação inicial da doença se fez predominantemente por linfonodos periféricos aumentados, lesões ósseas e mediastínicas, e derrames serosos.

2. O pulmão, a próstata e a pele (melanoma) foram os locais mais comuns do tumor primário.

3. Todos os casos tiveram determinação do tipo histológico do tumor, embora só 52% tivessem o local do tumor primário definido. Sem dúvida, o pequeno número de necrópsias é responsável por este percentual de casos esclarecidos.

4. Os casos de neoplasia maligna indiferenciada fo-

ram esclarecidos em sua totalidade (timoma, carcinoma de glândula salivar e melanoma maligno).

5. A necrópsia revelou o diagnóstico definitivo em todos os casos em que foi efetuada, devendo ser, portanto, de indicação sistemática, para favorecer maior esclarecimento sobre o TPD, de modo a aplicar este conhecimento no diagnóstico em vida de casos futuros.

## Summary

*Twenty-three cases of tumor of unknown origin are analysed. Patients were registered at the Hospital Naval Marcílio Dias from 22.12.80 to 10.10.84. Adenocarcinoma was the predominant histopathologic diagnosis; men predominated over women in a proportion of 1,3:1. Age varied from 16 to 75 years (average = 54.1 years), 65.2% of the patients being over 50 years. The initial presentation of the disease was made by tumor in lymph nodes, bones, mediastinum and serous effusions. The primary tumor was defined in 12 cases (52%) and necropsy in five cases defined the origin in all of them. Lung, prostate and skin (melanoma) represented the site of the primary tumor in 50% of the defined cases.*

**Uniterms:** *unknown primary cancer; metastatic cancer of unknown origin; metastatic cancer of unknown primary site; cancer with unknown primary; metastasis from unknown origin; tumor of unknown origin.*

## Referências Bibliográficas

- Allan S — Tratamento do câncer com primário desconhecido: investigação e tratamento. Anais da Jornada de Comemoração do 46º Aniversário do Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro, novembro, 1984.
- Ullmann JE, Phillips TL — Management of the patient with cancer of unknown primary site. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA — Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1982; p. 1518-1533.
- Lokich J — Tumor of unknown origin. In: Lokich JJ — Clinical cancer medicine: treatment tactics. Massachusetts, G.K. Hall Medical Publishers, 1980; p. 377-398.
- Copeland EM, McBride CM — Axillary metastases from unknown primary sites. *Ann Surg*, 1973; 178: 25-27.
- Holmes FF, Fouts TL — Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer*, 1970; 26: 816-820.
- Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, Irwin LE, Bateman JR, Wolf RM — Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Seminars of oncology*, 1977; 4: 53-58.
- Nystrom JS, Weiner JM, Wolf RM, Bateman JR, Viola MV — Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. *JAMA*, 1979; 241: 381-383.
- Fitzpatrick PJ, Kotalik JF — Cervical metastases from an unknown primary tumor. *Radiology*, 1974; 110: 659-663.
- Jesse RH, Perez CA, Fletcher GH — Cervical lymph node metastasis: unknown primary cancer. *Cancer*, 1973; 31: 854-859.
- Woods RL, Fox RM, Tattersall MHN, Levi JA, Brodie GN — Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: a randomized study of two combination — chemotherapy regimens. *New Engl J Med*, 1980; 303: 87-89.
- Campanha Nacional de Combate ao Câncer — Ministério da Saúde. Câncer no Brasil: dados histopatológicos — 1976 a 1980. Editor Rodolfo Brumini, Rio de Janeiro, 1982.
- Jordan III WE, Shildt RA — Adenocarcinoma of unknown primary site: the Brooke Army Medical Center experience. *Cancer*, 1985; 55: 857-860.
- Smith PE, Krementz ET, Chapman W — Metastatic cancer without a detectable primary site. *Am J Surg*, 1967; 113: 633-637.