

Abordagem diagnóstica do doente com neoplasia oculta

Diagnostic strategy for cancer of unknown primary site

Ana Paiva Nunes*, Teresa Fonseca**, Isabel Lourenço**, J. Gorjão Clara***

Resumo

A neoplasia oculta é um problema diagnóstico cada vez mais frequente em qualquer enfermaria de Medicina Interna. A sua correcta abordagem é, não raramente, motivo de controvérsia não apenas entre internistas, mas envolvendo as mais variadas especialidades, mesmo tendo em conta os mais recentes meios auxiliares de diagnóstico. Trata-se, portanto, de um quadro não só de difícil abordagem médica, mas sobretudo de grande sofrimento para o doente, desejando-se, por isso, que o seu diagnóstico seja célere de forma a que a abordagem seja eficaz.

Descreve-se o caso de um doente de 63 anos, ex-fumador, internado com um quadro de metastização óssea difusa, submetido a uma extensa avaliação quer clínica, quer em termos de exames complementares, que foi inconclusiva. O diagnóstico de neoplasia do pulmão foi finalmente obtido com o apoio do laboratório de anatomia patológica.

A propósito deste caso discute-se a dificuldade na abordagem diagnóstica dos casos de neoplasia oculta, relacionada não só com as particularidades inerentes a cada doente, mas também com a multiplicidade de formas de apresentação e dificuldades de interpretação dos exames auxiliares de diagnóstico. Faz-se uma revisão teórica sobre a melhor forma de abordagem do doente com neoplasia oculta.

Palavras chave: Neoplasia oculta, metastização óssea, Cyfra 21, trio tumoral pancreático.

Abstract

Occult carcinoma is a common diagnostic problem in Internal Medicine Departments. Its correct diagnostic strategy is polemic, both among internists and other specialities, even with the availability of the most recent complementary diagnostic methods. It usually causes great difficulties for the doctor and extreme suffering for the patient, making it essential that the diagnosis takes the least time possible.

We report the case of a 63-years-old male patient, former smoker, who had diffuse osseous metastatic disease and who's exhaustive clinical and imagiologic examination revealed inconclusive. The diagnosis of lung carcinoma was finally possible with the support of the pathology laboratory.

We discuss the difficulty of the diagnosis and therapeutic strategy in patients with occult carcinoma, which is related both to the peculiarities of each patient, to the variability of the presentations and to difficulties in interpreting the complementary diagnostic methods. We make a review of the most appropriate diagnostic strategy.

Key words: Occult carcinoma, osseous metastatic disease, Cyfra 21, pancreatic tumoral triplet.

Introdução

O diagnóstico de neoplasia oculta é um dos poucos diagnósticos que raros médicos gostarão de fazer. Isto deve-se não só à angústia que provoca no doente, mas

também porque contraria uma das funções básicas de um médico, nomeadamente o diagnóstico e terapêutica adequadas.

Não devemos, no entanto, esquecer que o quadro de neoplasia oculta, principalmente quando existe já uma situação de metastização, é, necessariamente, um quadro de prognóstico reservado.

O que se propõe com este artigo é orientar a abordagem para o diagnóstico correcto, tentando evitar processos invasivos que podem não trazer qualquer benefício para o doente, a não ser submetê-lo aos mais variados incómodos, numa situação em que se encontra necessariamente muito fragilizado.

*Interna do Internato de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica

***Director do Serviço de Medicina II

Serviço de Medicina 2 e de Anatomia Patológica do Hospital Pulido Valente

Recebido para publicação a 29.07.04

Aceite para publicação a 11.03.05

Caso clínico

Doente de raça branca, sexo masculino, 63 anos de idade, serralheiro, casado e com dois filhos. Foi internado para investigação de um nódulo da parede torácica.

Como antecedentes pessoais existiam hábitos tabágicos até há cerca de 15 anos de duas unidades maço/ano; hábitos alcoólicos ligeiros; hipertensão arterial medicada e controlada; hérnia do hiato e bulbite erosiva, diagnosticadas há cerca de 4 anos por quadro de dispepsia, tendo sido medicado com inibidor da bomba de prótons; quadro de herpes zoster três meses antes do internamento.

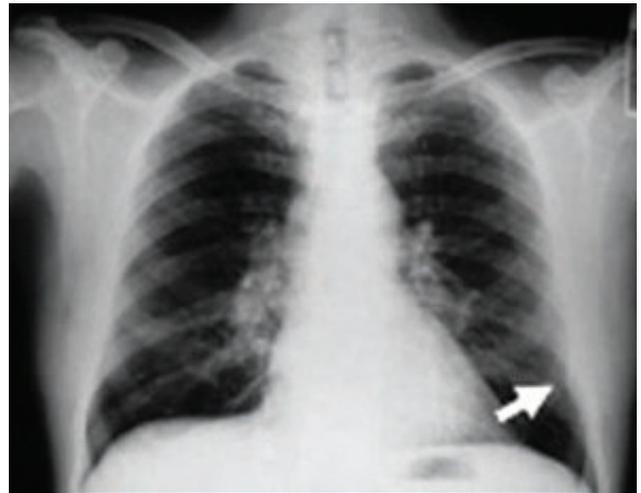
A doença actual remonta há cerca de dois meses, altura em que iniciou um quadro de dor intensa na face lateral do hemitórax e ombro esquerdos, de agravamento progressivo, que não cedia aos AINE e que agravava com episódios de tosse acessual, seca e irritativa que se iniciaram na mesma altura. Negava qualquer outro sintoma, nomeadamente febre, anorexia, emagrecimento, expectoração, hemoptises ou dispneia, bem como queixas referentes a outros órgãos ou sistemas.

Da avaliação clínica destacava-se: dor intensa à palpação do espaço intercostal esquerdo entre a 10^a e 11^a costelas na linha axilar anterior e dor no ombro esquerdo que agravava com a abdução do membro superior. Não se observaram sinais inflamatórios articulares. O restante exame objectivo não revelava alterações, nomeadamente o doente apresentava bom estado geral, não foram objectivadas adenomegalias nas cadeias superficiais; sem alterações na auscultação cardiopulmonar, palpação da tiróide, exame abdominal e toque rectal.

A radiografia do tórax revelou uma hipotransparência nodular formando um ângulo obtuso com a parede torácica esquerda, fazendo proclividade no campo pulmonar esquerdo.

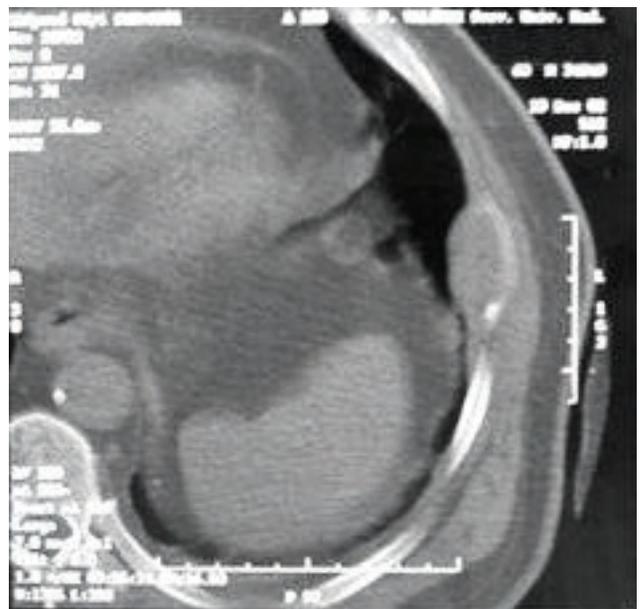
Analiticamente, o hemograma não revelou alterações, as provas da coagulação eram normais, destacando-se: velocidade de sedimentação (VS) na 1^a hora de 60 mm (<20 mm), proteína C reactiva (PCR) de 11 U/L (<5 U/L), gama-glutamyltranspeptidase (gama-GT) de 665 U/L (11-50 U/L), fosfatase alcalina (FA) de 500 U/L (98-279 U/L) e desidrogenase láctica (LDH) de 703 U/L (250-450 U/L).

A tomografia computadorizada (TC) do tórax revelou uma lesão expansiva osteolítica de 3 cm de diâmetro na grelha costal esquerda (Fig. 2); várias



Radiografia do Torax – seta indicando a lesão.

FIG. 1



TC tórax.

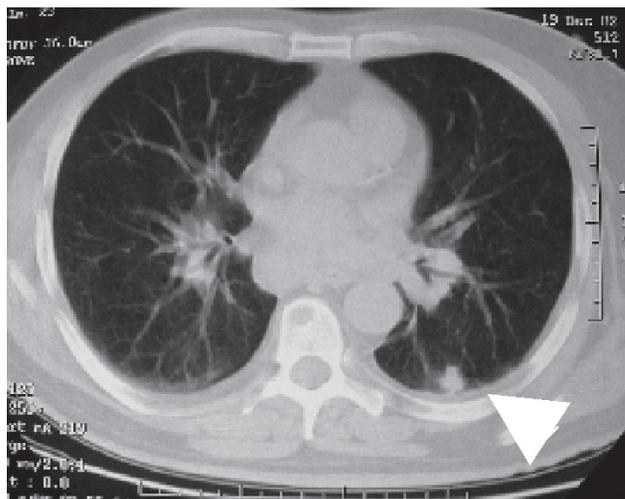
FIG. 2

lesões osteolíticas esquerdas em corpos vertebrais e na omoplata (Fig. 3), volumosas adenomegalias mediastínicas subcarinais, pré-traqueais e pré-vasculares (Fig. 4); uma lesão nodular de 15 mm, com contornos espiculados, polilobulada, na periferia do segmento VI do pulmão eq. (Fig. 5) e duas lesões micronodulares justa-cisurais (Fig. 6), que foram interpretadas, após reunião clínica com imagiologistas e pneumologistas,



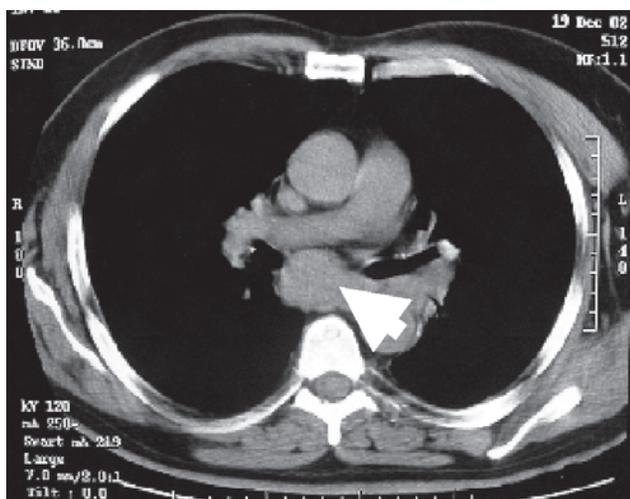
TC tórax.

FIG. 3



TC tórax.

FIG. 5



TC tórax.

FIG. 4

também elas como prováveis lesões metastáticas.

Foi pedida uma gamagrafia óssea para avaliar a extensão da metastização, que mostrou hiperfixação no ombro esquerdo, nas duas últimas vértebras dorsais, em L2, na articulação sacroilíaca direita, na região occipital direita e no terço proximal do fémur esquerdo, sugestivas de metástases.

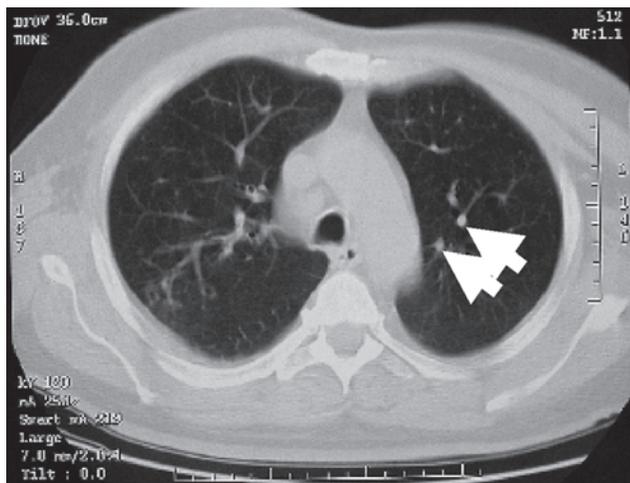
Na tentativa de localização do tumor primitivo foram feitas ecografias prostática e tiroideia. A ecografia da próstata revelou um nódulo hipocogénico de 7,8mm na periferia à direita com integridade da

cápsula. A ecografia da tiróide revelou uma imagem pseudonodular ovalada de 5,6mm no lobo esquerdo, bem como adenomegalias cervicais de 14mm à dt^a e 20mm à esq^a.

Os restantes exames auxiliares de diagnóstico pedidos não revelaram alterações significativas, nomeadamente: endoscopia digestiva alta, pedida pelos antecedentes de bulbite erosiva, no intuito de despistar neoplasia gástrica; broncofibroscopia com biopsia transcarinal, dada a presença de várias lesões nodulares parenquimatosas; ecografia abdominal, onde não foi possível visualizar o pâncreas; TC abdomino-pélvica, que levantou a suspeita de uma heterogeneidade pancreática, e ressonância magnética pancreática, pedida para esclarecimento da mesma, que não revelou alterações.

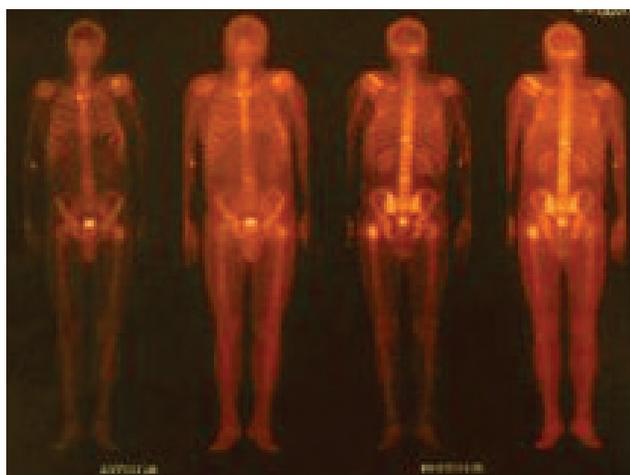
Em termos de marcadores tumorais salientam-se os seguintes resultados: CYFRA 21: 4.0 ng/ml (<3.5 ng/ml), SCC: 7.6 ng/ml (<2.5 ng/mL), NSE: 13 (6.3-18.2 ng/mL), CEA: 77.6 ng/ml (0-5 ng/mL), CA19.9: 1108 U/ml (<37 U/mL), CA-125: 85387 U/ml (0-35 U/mL), β 2-microglobulina: 1.65 mg/L (<2 mg/L), PSA: 0.6 ng/ml (0-4 ng/mL), AFP: 2.9 (0-15 ng/mL), e β HCG: 3.06 mUI/ml (<5 mUI/ml) e Calcitonina: 8.7 (<10pg/mL).

Foi realizada biopsia do nódulo da parede torácica cujo exame histopatológico revelou tratar-se de uma metástase de adenocarcinoma moderadamente diferenciado, produtor de muco com o seguinte perfil imunohistoquímico: CK7 positivo, CK 20, vimentina,



TC tórax.

FIG. 6



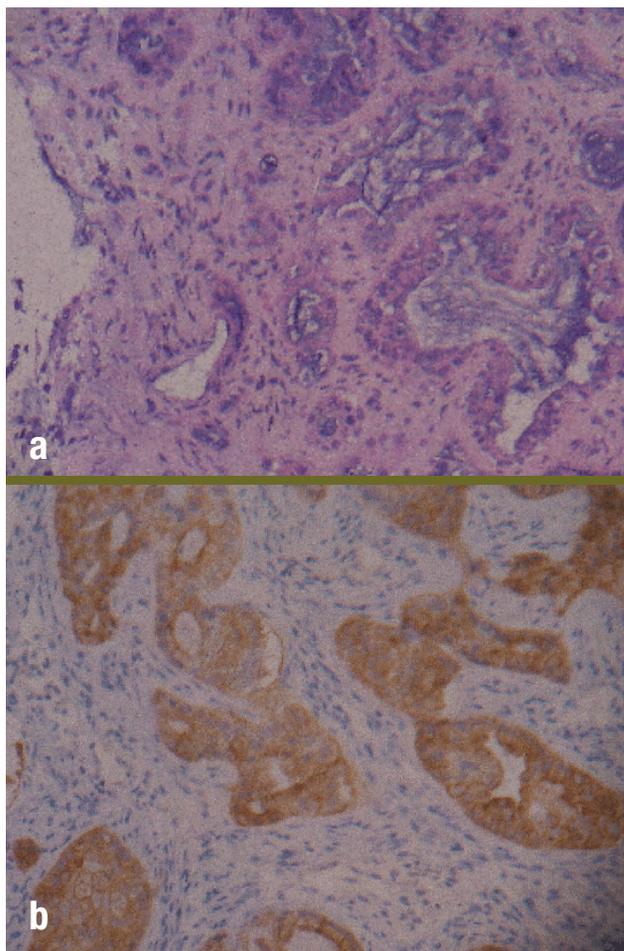
Gamagrafia Óssea.

FIG. 7

e calretinina negativos, perfil este, altamente sugestivo de adenocarcinoma do pulmão.

Após um internamento com cerca de 1,5 meses, perante este quadro clínico num homem ex-fumador, com três lesões pulmonares micronodulares, adenopatias intratorácicas e metastização óssea difusa, ao qual se associaram perfis de marcadores tumorais, e do estudo imunohistoquímico de uma metástase, acima descritos, assumiu-se como diagnóstico presuntivo final o de adenocarcinoma do pulmão.

O doente foi enviado para o serviço de Pneumologia Oncológica do nosso hospital, tendo sido



Biópsia do nódulo da parede torácica.
a) HE; b) estudo imunoistoquímico CK7 positivo.

FIG. 6

proposto para quimioterapia. O doente não tolerou o primeiro ciclo, tendo sido registada uma deterioração progressiva do estado geral, com agravamento das queixas álgicas e impotência funcional do membro, que culminou com o seu falecimento cerca de 1,5 meses após o diagnóstico, sem sequer ter completado o primeiro ciclo de terapêutica citostática.

Discussão

Das neoplasias que mais frequentemente metastizam para o osso, as da próstata, mama e pulmão perfazem cerca de 80%.¹ A metastização óssea está também descrita nas neoplasias do rim, bexiga, tiróide, pâncreas, nos linfomas e sarcomas, bem como nas neoplasias do estômago e cólon, nestas últimas com maior va-

riabilidade entre as séries estudadas.^{2,3}

Em termos de hipóteses diagnósticas tínhamos então em primeiro lugar as neoplasias da próstata e do pulmão. A neoplasia da mama no homem representa menos de 1% do total das neoplasias deste órgão.⁴ Esta hipótese foi preterida, dada a sua raridade, a ausência de sintomatologia e de alterações no exame objectivo. Em relação à próstata, existia um nódulo periférico, mas o PSA era normal e as lesões ósseas eram líticas e não blásticas, como é mais frequente nestas neoplasias, sendo esta hipótese também legada para segundo plano.

No que diz respeito ao pulmão existiam três lesões micronodulares sugestivas de depósitos secundários, mas, por outro lado, havia um doseamento de Cyfra 21 > 3.5ng/ml. Este marcador tumoral é um marcador relativamente recente, mas actualmente já bem conhecido, tendo uma sensibilidade de cerca de 63% e uma especificidade superior a 95% para o adenocarcinoma do pulmão.^{5,6,7,8}

No entanto, tínhamos também, em termos de marcadores tumorais, o recém descrito *trio tumoral pancreático*, muito alterado (CA125, CA19.9, CEA).⁹ Apesar de serem todos marcadores de adenocarcinoma, a elevação dos três em conjunto tem atingido sensibilidades na ordem dos 77,4% e especificidades na ordem dos 87,5% para o adenocarcinoma do pâncreas.¹⁰

O diagnóstico presuntivo final veio a ser dado pelo laboratório de anatomia patológica, já que o perfil imunoistoquímico da biopsia tem uma especificidade superior a 97% para o adenocarcinoma do pulmão.¹¹

A metastização como forma inicial de apresentação de uma neoplasia oculta acontece em cerca de 3 a 5% das neoplasias totais. Tem uma sobrevivência média de 6 meses e metade dos diagnósticos da autópsia correspondem a neoplasias do pâncreas ou do pulmão. Tendo em conta este quadro, a correcta abordagem destes doentes deve basear-se num número mínimo de exames auxiliares que forneçam ao médico o máximo de informação diagnóstica.¹²

Em termos de estratégia de diagnóstico, salienta-se a importância de uma história clínica cuidadosa e de um exame objectivo completo, incluindo o exame ganglionar, tiroideu e rectal em ambos os sexos, o exame da próstata e testículos no homem e o ginecológico e mamário na mulher. São estas as duas melhores estratégias se voltarmos à ideia atrás

mencionada de um mínimo de exames que forneçam o máximo de informação. Fundamental em todos os doentes é também o hemograma completo, o estudo das funções renal e hepática, o ionograma, a pesquisa de sangue oculto nas fezes, a radiografia de tórax e a TC abdomino-pélvica. O pedido de TC de tórax por rotina é um tema de forte debate,¹³ defendido por uns e contestado por outros, não fazendo contudo parte dos exames de rotina recomendados pela FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Câncer)¹⁴ para a abordagem da neoplasia oculta. A mamografia deve ser pedida em todas as mulheres, dado o potencial bom prognóstico de uma neoplasia da mama. A cintigrafia deve ser pedida apenas se existir dor óssea e os estudos intestinais devem apenas ser feitos se houver sintomas de órgão ou se a pesquisa de sangue oculto nas fezes for positiva.

No que diz respeito aos marcadores tumorais, tem sido proposto o pedido do seguinte conjunto de sete marcadores:¹⁵ CEA, CA 19.9, B-HCG, alfafetoproteína, PSA, CA 125, CA 15.3.

É fundamental existir uma relação próxima com um anatomopatologista, como se pode constatar pelo caso descrito. Se for possível fazer colheitas de tecido deve optar-se, sempre que possível, por uma biopsia excisional, dada a elevada frequência de relatórios inconclusivos obtidos através das biopsias aspirativas e incisionais.

Se com os exames auxiliares de diagnóstico acima descritos, após um exame objectivo e história clínica cuidadas, a localização primária não for possível, não devem ser empregues quaisquer outras estratégias que não seja a palição. Esta pode envolver quimio ou radioterapia paliativas, ou apenas o tratamento dos sintomas dolorosos ou de eventuais complicações.

Existem, no entanto, seis situações especiais^{12,16} em que a localização deve ser investigada até à exaustão, dado o melhor prognóstico das mesmas:

- 1 – Mulher com metástases nos gânglios axilares ou com lesões osteolíticas, sugestivo de neoplasia da mama.
- 2 – Mulher com carcinomatose peritoneal, sugestivo de neoplasia do ovário.
- 3 – Carcinoma pavimento-celular nos gânglios inguinais, sugestivo de tumor genital ou anorectal.
- 4 – Homens com lesões osteoblásticas ou com um PSA alto, sugerindo neoplasia da próstata.
- 5 – Síndrome anaplásica da linha média (mediastino e retroperitoneu em homens jovens), sugestivo de

tumor germinativo e potencialmente curável.

6 – Carcinoma retroperitoneu, mediastino, pulmão ou ganglionar, sugestivo de tumores neuroendócrinos pouco diferenciados, potencialmente também com bom prognóstico.

Conclusão

A neoplasia oculta é das situações médicas mais complicadas. O doente tem, à partida, um quadro de péssimo prognóstico, com uma etiologia que desconhece e o médico debate-se com ideia subjacente de cura. De facto, um dos grandes prazeres da medicina é o diagnóstico, a busca do desconhecido, o desafio, a resolução do problema e a sua cura. No entanto, no caso apresentado, verifica-se que desde a primeira manifestação de neoplasia o doente viveu mais 5 meses, 3 dos quais passados no hospital, tendo sido submetido aos mais variados exames e acabando por iniciar terapêutica que despoletou a deterioração do seu estado geral. Todo este tempo esteve longe dos seus familiares e amigos, num ambiente de permanente ansiedade. Pretende-se com este exemplo realçar a importância de uma abordagem estratégica adequada, preferencialmente em regime de ambulatório mas com carácter urgente, de forma a que o doente possa desfrutar do máximo tempo com a melhor qualidade possíveis. ■

Bibliografia

1. Stone R. Metastatic Cancer of unknown primary site in Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th edition. 2001:628-632.
2. Mysorekar VV, Dandekar CP, Rao SG. Metastatic bone tumors. J Indian Med Assoc 1998; 96 (3): 74-6.
3. Desai S, Jambhekar N. Clinicopathological evaluation of metastatic carcinomas of bone: a retrospective analysis of 114 cases over 10 years. Indian J Pathol Microbiol 1995; 38 (1): 49-54.
4. Lippman ME. Breast Cancer in Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th edition. 2001:571-578.
5. Pavicevic R, Milicic J, Bubanovic G, Supic S. Serum tumor marker Cyfra 21-1 in the diagnosis of NSCLC lung cancer. Coll Antropol 1998; 22 (2): 629-635.
6. Kinoshita M, Watanabe H, Ichiki M, Sumita S, Okubo Y, Matsunami M, Furuno H, Shiraiishi T, Rikimaru T, Oizumik K. Cyfra 21-1 as a marker of lung cancer. Kurume Med J 1998; 45 (1): 7-9.
7. Hatzakis KD, Froudapakis ME, Bouros D, Tzanakis N, Karkavitsas N, Siafakas NM. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. Respiration 2002; 69 (1): 25-29.
8. Seemann MD, Beinert T, Furst H, Fink U. An evaluation of the tumor markers CEA, Cyfra 21-1 and NSE in the differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions. Lung Cancer 1999; 26 (3): 149-55.
9. Cappelli G, Paladini S, D'Agata A. Tumor marker in the diagnosis of pancreatic cancer. Tumori 1999; 85 (1Suppl1): S19-21.
10. Hamori J, Arkosy P, Lenkey A, Sapy P. The role of different tumor markers in the early diagnosis and prognosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. Acta Chir Hung 1997; 36 (1-4): 125-127.

11. Rubin BP, Skarin AT, Pisick E, Rizk M, Salgia R. Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer. Eur J Cancer Prev. 2001;10(1):77-82.
12. Brigden ML, Murray N. Improving survival in metastatic carcinoma of unknown origin. Postgrad Med. 1999 ;105(5):63-4, 67-74.
13. Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, Sugira H, Ito S, Iwate H. Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown primary site: a retrospective study. Cancer 1999; 86 (3): 533-7.
14. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T, Voigt JJ, Culine S, Lortholary A, Merouche Y, Ganem G, Kaminsky MC, Negrier S, Perol M, Laforet C, Bedossa P, Bertrand G, Coindre JM, Fizazi K; FN CLCC, CRLCC. Standards, Options and Recommendations for the management of patient with carcinoma of unknown primary site. Bull Cancer. 2002 ; 89(10):869-875.
15. Van der Gaast A, Verweij J, Planting A et al. Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site. Clin Oncol 1995; 13 (7): 1720-1725.
16. Hanisworth J. Carcinoma of unknown primary site in Cancer Management: a multidisciplinary approach. William J. Hoskins (Editor), et al. 5th edition. 2001:553-563.