

Neoplasia oculta

Experiência de um Serviço de Medicina

Occult neoplasm

A Medical Service experience

Ana Ribeiro*, Luís Bretes**, Carlos Reis**,
Irene Furtado**, Siragusa Leal****

Resumo

A neoplasia oculta é uma entidade muito heterogénea na sua apresentação o que torna a sua avaliação sistemática muito difícil havendo sobre ela poucos trabalhos publicados. Decidiu-se, por isso, fazer um estudo retrospectivo dos doentes internados no Serviço de Medicina do Hospital Distrital de Faro durante um período de 2 anos. Dos 469 doentes com o diagnóstico de neoplasia, 34 apresentavam neoplasia oculta. Foi avaliada a distribuição por sexo e idade, manifestações clínicas e alterações analíticas iniciais, exames complementares de diagnóstico, local de metastização, diagnóstico citológico ou histológico, evolução clínica e terapêutica utilizada.

Verificou-se que a neoplasia oculta constituiu 6,8% do total de doentes neoplásicos internados. A idade média dos doentes foi de 72 anos, havendo predomínio do sexo masculino. As manifestações clínicas e alterações analíticas iniciais foram inespecíficas. Os exames complementares de diagnóstico mais utilizados foram a ecotomografia e a tomografia axial computadorizada. O local de metastização mais frequente foi o fígado e o diagnóstico histológico ou citológico mais frequente foi o carcinoma. A sobrevida média dos doentes foi de 81,9 dias. Apenas 4 doentes iniciaram terapêutica não paliativa; destes, 3 encontram-se ainda em remissão após mais de dois anos de evolução.

Palavras chave: neoplasia oculta

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

****Director do Serviço de Medicina

Serviço de Medicina do Hospital Distrital de Faro

Recebido para publicação a 11.12.96

Abstract

Cancer of unknown origin has a variable presentation which makes its systematic evaluation difficult. Few papers have been published concerning the subject. The A.A. made a two year retrospective study of all patients admitted to the Medical Service of Faro District Hospital.

Cancer was diagnosed in 469 patients, with a diagnosis of cancer of unknown origin in 34. The authors evaluated the following: gender and age distribution, clinical and laboratory data on admission, diagnostic work-up, sites of metastasization, cytology or histology of the tumours, clinical evolution and therapy.

Cancer of unknown origin accounted for 6,8% of the total number of patients in whom neoplastic disease was diagnosed. The average age was 72 years with a male predominance. Clinical and laboratory data on admission had no relevance to the final diagnosis. Ultrasonography and computerised axial tomography were the exams most requested.

The liver was most frequent site for metastases, and carcinoma was the most frequent diagnosis made by cytology or histology. The average survival was 81,9 days. Only 4 patients started curative chemotherapy and 3 of them are still in remission after a follow-up of more than two years.

Key words: cancer of unknown origin

Introdução

Considera-se o diagnóstico de neoplasia oculta (NO) quando¹:

1. Existe o resultado de uma citologia ou histologia comprovando a existência de neoplasia
2. Esse resultado não é compatível com neoplasia primária desse órgão ou tecido
3. A localização primária da neoplasia não é evidente apesar da história clínica, exame objectivo e exames complementares de diagnóstico adequados a cada caso.

Esta entidade clínica é relativamente frequente apesar dos avanços científicos e tecnológicos, constituindo 5 a 10% dos doentes com neoplasia².

A incidência da NO aumenta com a idade, sendo pequena abaixo dos 40 anos; a idade média de diagnóstico mais frequente é de 60 anos^{1,3}.

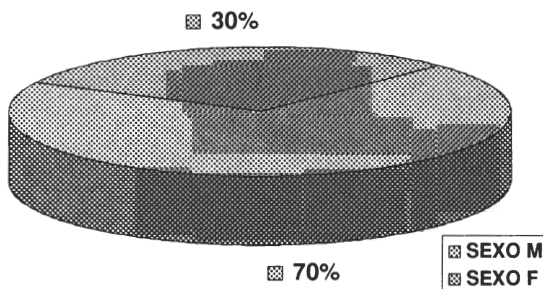
O prognóstico é geralmente pobre com uma sobrevida média de 3 a 4 meses; menos de 25% dos doentes sobrevivem 1 ano e menos de 10% sobrevivem 5 anos^{2,5}. Este prognóstico é, no entanto, mais favorável nalguns subgrupos de doentes conforme se refere adiante.

NEOPLASIA OCULTA - QUADRO 1

NEOPL. COM MAIS 50% DE RESPOSTA	NEOPL. CURÁVEIS
Cabeça e pescoço Tiroide Tumor de pequenas cel. Mama Ovário Endométrio Prostata	Linfoma Tumor de cél.germinais

NEOPLASIA OCULTA - QUADRO 3

DISTRIBUIÇÃO POR SEXOS



Quanto à apresentação clínica, cerca de 50% dos doentes com NO apresentarão metastização múltipla; os restantes (metastização única) terão como local mais frequente: fígado (25%), osso (22%), pulmão (20%), adenopatias (15%), pleura (10%) e cérebro (5%)³.

Relativamente à citologia ou histologia encontrada, cerca de 50-55% dos doentes terão adenocarcinomas metastáticos, cerca de 30% terão carcinomas indiferenciados ou mal diferenciados e os restantes 20% terão uma grande variedade de tumores, que incluem: carcinomas espinocelulares, tumores endócrinos, sarcomas, linfomas, tumores de células germinais, melanomas e tumores não classificáveis³. Saliente-se aqui, no entanto, que existe alguma disparidade relativamente às percentagens encontradas nos diferentes estudos publicados.

A extrema heterogeneidade das apresentações clínicas, histológicas e história natural da doença tornou a avaliação sistemática da NO muito difícil²; no entanto, apesar destas dificuldades, algumas normas são hoje em dia aceites pela maior parte dos autores:

1. Estudos radiológicos minuciosos podem revelar a extensão da doença metastática, mas não detectam necessariamente a localização primária;

NEOPLASIA OCULTA - QUADRO 2

DOENTES COM MELHOR PROGNÓSTICO

CRITÉRIOS CLÍNICOS

- Jovem, não fumador, metastase única
- Jovem, adenop. cervicais, histologia espinocel.
- Sexo F., adenop. axilares histologia adenocarc.
- Sexo F., ascite maligna ou carcinomatose peritoneal, histol. carc. seroso / papilar

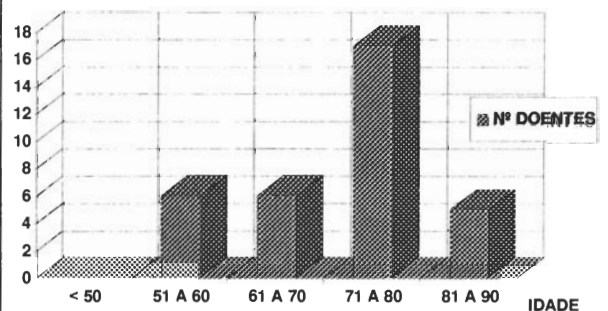
CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS

- Tumores neuroendócrinos
- Tumores células germinais
- Tumores pequenas células

CRITÉRIOS HISTOLÓG. E CLÍNICOS

- <50 anos, massa mediast. ou retroperitoneal, histol. carc / adenocarc. mal diferenc.

NEOPLASIA OCULTA - QUADRO 4



2. Os marcadores tumorais actualmente disponíveis mostram-se insatisfatórios para estabelecer, com rigor, a origem das metástases num doente com NO embora, nalguns casos específicos, pareçam ter valor como complemento da avaliação destes doentes^{3,4,7}.

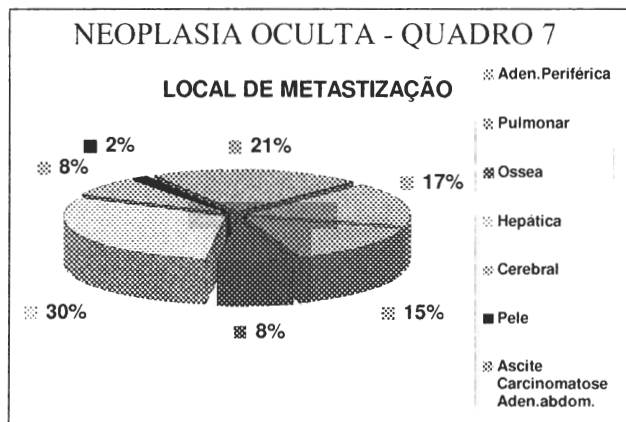
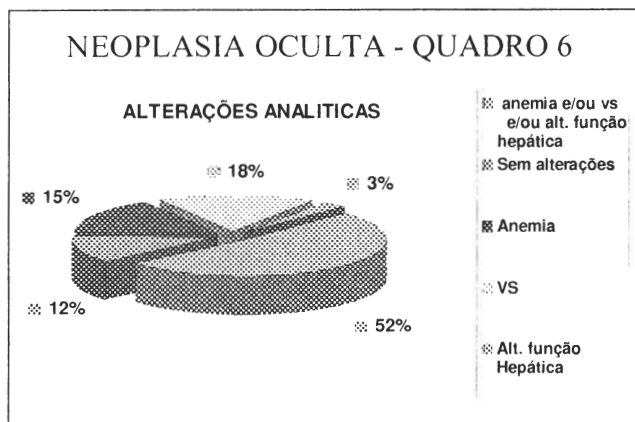
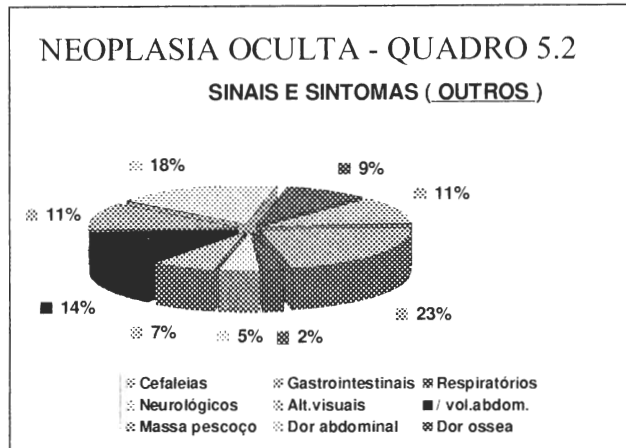
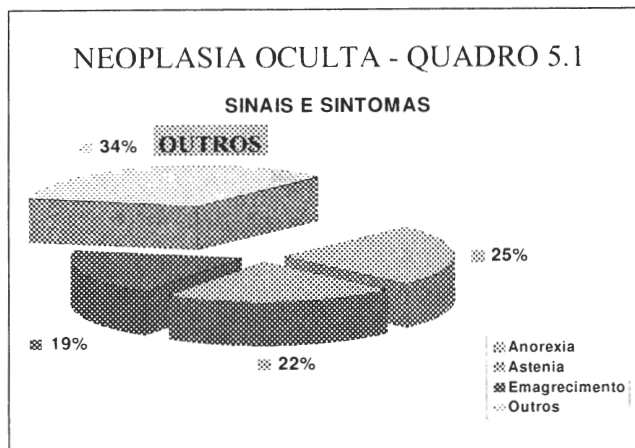
3. A procura exaustiva do local primário, embora teoricamente com várias vantagens (tratamento específico, prevenção de complicações locais, melhoria do prognóstico), mostrou-se, na prática, de pouco interesse porque:

- prolonga excessivamente a estadia hospitalar;
- é extremamente dispendiosa;
- não contribui para a melhoria da situação clínica do doente ou do prognóstico.

Assim, a avaliação clínica deste tipo de doentes deverá ser feita apenas com medidas simples de diagnóstico que nos permitam, perante um doente com neoplasia oculta, identificar (Quadro 1 e 2):

- tumores primários em que existe terapêutica não paliativa disponível;
- grupos de doentes em que, mesmo sem a identificação do tumor primitivo, existe esquemas terapêuticos que melhoram a sobrevida.

Verifica-se, portanto, que o passo crucial para o diag-



nóstico preciso dos tumores primários eventualmente curáveis é o exame histopatológico do tecido maligno devendo ser cada vez mais utilizadas, por rotina, a avaliação imunocitoquímica e, em casos seleccionados, a microscopia electrónica e análise genética⁴. Por outro lado impõe-se uma melhoria da terapêutica disponível para a doença metastática com origem pulmonar e gastrointestinal (incluindo o pâncreas) uma vez que a maioria dos doentes que não respondem à terapêutica parecem ter tumores primitivos localizados nestes órgãos⁵.

Material e métodos

Foram estudados os processos clínicos de 36 doentes com o diagnóstico de NO. Destes doentes, 2 foram excluídos do nosso estudo por, na autópsia, se ter identificado o tumor primitivo (tumor do pulmão). Foram analisados os seguintes parâmetros: distribuição por sexo e grupo etário; manifestações clínicas e alterações analíticas iniciais; local de metastização; citologia/histologia; exames complementares; evolução clínica e terapêutica.

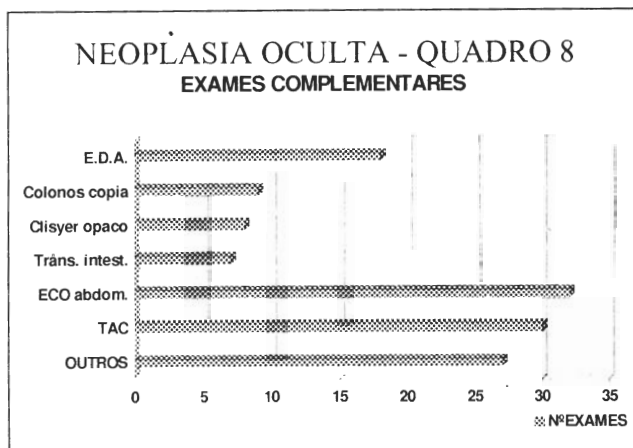
Resultados

Os doentes com NO constituíram 6,8% do total de doentes neoplásicos. Houve predomínio do sexo mas-

culino sobre o feminino (Quadro 3). A idade média dos doentes foi de 72 anos, sendo a sua distribuição etária a apresentada no Quadro 4.

Quanto ao quadro clínico inicial (Quadro 5), verificou-se que: em mais de 50% dos casos (22 doentes) as manifestações clínicas foram de curta duração (em média, dois a três meses) e inespecíficas — anorexia, astenia, emagrecimento. Destes 22 doentes, 15 (44%) apresentavam concomitantemente sinais e/ou sintomas relacionados com o local de metastização, nomeadamente: aumento do volume abdominal (ascite maligna); alterações do comportamento, cefaleias, hemiparésia (metastização cerebral); dor óssea, fractura patológica (metastização óssea); alterações da visão (metastização retiniana ou cerebral); dor abdominal (metastização hepática); massa no pescoço (metastização ganglionar); 8 doentes (23,5%) apresentavam apenas sinais e/ou sintomas relacionados com o local de metastização que, nestes casos, era cerebral, óssea ou ganglionar; 9 doentes apresentavam queixas com alguns meses de evolução e não relacionadas com o local de metástase, nomeadamente queixas do foro gastrointestinal (obstipação crónica e dispepsia).

As alterações analíticas encontradas foram inespecíficas e ligeiras (Quadro 6); como se verifica, 17 doentes



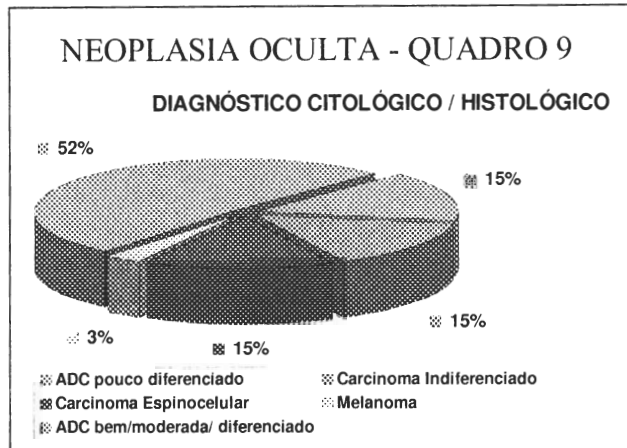
(50%) apresentavam uma conjugação variável de anemia e/ou V.S. aumentada e/ou alteração das provas de função hepática, e 4 doentes (20,5%) não apresentavam quaisquer alterações analíticas. O tipo de anemia encontrada era normocrômico normocítico, com valores médios de hemoglobina de 11g/dl; a V.S. apresentava valores médios entre 25 e 50; as alterações nas provas de função hepática não tinham padrão predominante de colestase ou de lesão hepatocelular. Dois doentes apresentavam anemia microcítica com valores de V.S. de 100; tratava-se de um homem com adenopatias cervicais metastáticas de carcinoma espinocelular cujos exames radiológicos orientavam para uma provável origem no *cavum* e uma mulher com carcinomatose peritoneal de carcinoma indiferenciado cujos marcadores tumorais apontavam para um provável tumor do ovário.

O local de metastização encontra-se discriminado no Quadro 7. Saliente-se que 13 doentes (38%) apresentavam local de metastização único sendo, nestes casos, o fígado (5 doentes - 38,5%) o mais frequentes; outros locais de metastização foram adenopatias cervicais (4 doentes), cérebro (3 doentes) e osso (1 doente).

Dos exames complementares salienta-se a ecografia abdominal (32 doentes) e a tomografia axial computadorizada (30 doentes) como os mais frequentemente requisitados. Os restantes exames estão expostos no Quadro 8; em *outros* incluiu-se eco tiroideia, laringoscopia, broncoscopia, citologia do lavado brônquico, biópsia pleural, ecografia pélvica, prostática e testicular, biópsia do endométrio, mamografia, cintigrafia óssea, ressonância magnética nuclear e marcadores tumorais.

Quanto ao diagnóstico citológico/histológico encontrado ele está esquematizado no Quadro 9 sendo as técnicas mais frequentemente utilizadas para o conseguir a biópsia hepática e a citologia aspirativa / biópsia ganglionar.

Da evolução clínica dos doentes salienta-se que:



— a sobrevivência média foi de 81,9 dias;
— 50% dos doentes faleceram no decorrer do internamento em que foi feito o diagnóstico;
— 14 doentes fizeram autópsia permanecendo indeterminada a localização do tumor primitivo.

Dos 17 doentes que não faleceram apenas 4 iniciaram terapêutica não paliativa:

— um homem com adenopatias cervicais metastáticas de carcinoma espinocelular fez cirurgia e radioterapia local;

— três mulheres com metastização hepática/peritoneal de adenocarcinoma moderadamente diferenciado, duas delas com valores elevados de C.A.125, iniciaram quimioterapia com ciclofosfamida e carboplastinium.

Dos doentes que iniciaram apenas programa de terapêutica paliativa todos faleceram; dos outros quatro doentes, uma das mulheres faleceu após, sete meses de terapêutica encontrando-se os outros três ainda em remissão após mais de dois anos de evolução.

Discussão

Os estudos publicados sobre a NO apontam que esta entidade represente 5 a 10% do total de doentes neoplásicos. Esta variação na incidência depende essencialmente da profundidade do estudo e da população nele incluída.

Quanto à distribuição por sexo e idade existe uma certa discordância: certos trabalhos encontraram prevalência do sexo masculino enquanto outros não encontraram qualquer diferença entre sexos; por outro lado, a idade média encontrada também é variável embora sempre abaixo dos 60 anos. No nosso estudo, a idade média encontrada foi um pouco superior. Este resultado está provavelmente falseado pelo pequeno número de doentes incluídos no estudo o que torna mais fácil que características locais da população alterem este tipo de índice.

Relativamente ao quadro clínico e alterações analí-

cas iniciais foram feitos poucos trabalhos que a eles se refiram; existe, no entanto, concordância sobre o facto de que o doente com NO desenvolve, tipicamente, manifestações clínicas relacionadas com o local de metástase e não com a localização do tumor primitivo². Segundo um estudo de Mayordomo e colab.⁶, as manifestações clínicas mais frequentes são as relacionadas com a deterioração do estado geral do doente (73%) e as alterações analíticas, embora frequentes, são inespecíficas como aconteceu no nosso caso.

Quanto aos locais de metastização encontrados verificou-se uma maior percentagem de doentes com metástases hepáticas relativamente aos dados referidos noutros trabalhos^{1,3} mantendo-se, no entanto, as proporções relativas entre os diversos tipos de apresentação clínica. Também em relação com os locais de metastização única se encontraram algumas discrepâncias relativamente aos dados encontrados na literatura³, nomeadamente uma maior proporção de metastização única em adenopatias e cérebro. O mesmo aconteceu quanto ao valor percentual dos diferentes tipos de carcinomas encontrados por diagnóstico citológico/histológico^{2,6}. Pensamos que toda esta variação nos resultados percentuais se deve, antes de mais, ao pequeno número de doentes incluídos no nosso estudo; é importante salientar que, mesmo em estudos com maior número de doentes, se verifica alguma variação quanto ao número percentual atribuído a cada um dos parâmetros o que evidencia a já referida dificuldade existente no estudo sistematizado dos doentes com NO e as variações existentes entre vários grupos populacionais.

Aos analisarmos os dados relativos aos exames com-

plementares de diagnóstico requisitados mais do que uma avaliação crítica dos resultados não devemos esquecer a dificuldade que ainda hoje existe em sistematizar a avaliação de um doente com NO, dificuldade essa que talvez não ficasse bem expressa na introdução do trabalho onde se procurou ser o mais sistematizado possível. Assim, por exemplo, é discutível se a avaliação inicial destes doentes deverá ou não incluir a TAC abdomino-pélvica – esta técnica diagnóstica permitirá identificar cerca de 30 a 35% dos tumores primitivos sendo estes mais frequentemente do pâncreas, rim, fígado/vias biliares e ovário^{5,7,8}; no entanto, como se verifica, apenas o tumor do ovário poderá ter, eventualmente, alguma possibilidade terapêutica. O mesmo se passa relativamente à pesquisa de tumor primitivo gastrointestinal – alguns autores defendem que a endoscopia digestiva alta / colonoscopia estará indicada em todos os doentes com adenocarcinoma e queixas abdominais, ascite, metastização hepática ou anemia microcítica³; assim, os exames endoscópicos do aparelho gastrointestinal são dos mais frequentemente requisitados aos doentes com NO embora exista pouco evidência de que a eventual detecção e mesmo ressecção de tumores primários gastrointestinais assintomáticos e metastizados altere grandemente a sobrevida ou a qualidade de vida do doente^{2,3,5}.

Quanto à sobrevida média dos doentes e evolução clínica, os resultados estão de acordo com outros estudos sobre este assunto — mau prognóstico e poucas possibilidades terapêuticas com excepção de grupos específicos de doentes nos quais deveremos, como se insistiu na introdução do trabalho, incidir a nossa avaliação diagnóstica.

Bibliografia

1. Tattersal MHN. Unknown primary cancers in Love R.R. Manual of clinical oncology, sixth edition, pg 532 - 541; Springer Verlag, UICC.
2. Gregory FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site in De Vita VT, Helman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: principles and practice of oncology, Philadelphia, JB Lippincott Co., 1993; 4: 2072-2091.
3. Hubbard KP, Raber MN: Unknown primary tumors: diagnosis and management in medical oncology in Medical oncology, a comprehensive review from the University of Texas, M.D. cancer center and the journal oncology, Richard Pazdur MD, Editor, 1993; 409 - 414.
4. Michael P, Herbert MP, Umberto V (eds). Oxford Textbook of oncology, 1995; 2155-2165.
5. Smith JM C. Cancer of unknown primary origin in Rosenthal S, Carrigan JR, Smith BD. (eds): Medical care of the cancer patient; second edition, 231 -235.
6. Schlag PM, Hunerblin M. Cancer of unknown primary site. Ann Chir Gyneacol 1994; 83 (1):8-12.
7. Greco FA, Hainsworth JD. Tumors of unknown origin in CA cancer J Clin Vanderbilt University Medical Center. Nashville Tennessee 1992; 42(2): 96-115.
8. Mayordomo JL, Guerra JM, Guijarro C. Neoplasms of unknown primary site: a clinicopathological study of autopsied patients in tumori; Departement of Medical oncology, 12 de Octubre University 1993; 79(5): 321-324.