

Doença metastática de sítio primário desconhecido: Relato de Caso e Revisão de Literatura

Metastatic disease of unknown primary site: case report and literature review

Ana Patrícia Moura Tolentino[†], Fernando de Almeida Werneck[‡]

Como citar esse artigo. Tolentino, APM; Werneck, FA. Relato de caso: Doença metastática de sítio primário desconhecido com relato de caso. Revista de Saúde. 2017 Jul./Dez.; 08 (2): 11-15.

Resumo

O Câncer de Sítio Primário Desconhecido (CSPD) representa cerca de 3 a 5% dos carcinomas. O CSPD é definido pelo diagnóstico anatomopatológico de câncer metastático no qual a anamnese, exame físico, radiografias e tomografias são incapazes de determinar o foco primário da neoplasia. Este trabalho tem por objetivo relatar um caso de CSPD com evolução atípica e sem o diagnóstico do tumor primário. Um paciente do sexo masculino, apresentando quadro de oftalmoplegia bilateral, hipoacusia à direita, associado à linfonodomegalia direita, foi internado na clínica médica e submetido à tomografia computadorizada do crânio que à qual evidenciou formação hipercaptante intra-selar. Foi indicado o rastreio do tumor primário através de radiografia de abdômen e tórax, além da dosagem de marcadores tumorais, sendo todos os exames com resultados dentro dos padrões da normalidade. Sem a descoberta do tumor primário, o paciente foi encaminhado ao serviço de oncologia, sendo responsivo à terapêutica quimioterápica empírica com Ganzis e cisplatina (CDDP). Os doentes com CSPD comumente apresentam neoplasias associadas às metástases, fator desfavorável ao prognóstico, o que destaca a importância do uso de todas as ferramentas atualmente disponíveis para um diagnóstico preciso do tumor primário para que se possa oferecer aos pacientes o tratamento mais apropriado. Apenas um pequeno subgrupo de doentes com CSPD possui um prognóstico favorável, com tratamento específico e sobrevida maior, o que ressalta a importância da detecção e tratamento precoces. Devido à escassez de artigos científicos e pesquisas sobre o tema, torna-se relevante este estudo para que novas possibilidades diagnósticas e terapêuticas sejam utilizadas.

Palavras-chave: Doença Metastática; Sistema Nervoso Central; Relato de caso

Abstract

Unknown primary site cancers (UPSC) represent 3 to 5% of all cancers and are defined by an anatomical and pathological diagnosis of cancer where anamnesis, physical examination, radiography and tomography are unable to identify the primary location of the neoplasia. This report describes a case of a male patient who presented with bilateral ophthalmoparesis, right side hypoacusia with lymphadenomegaly and was submitted to computed tomography of the cranium which demonstrated increased intrasellar uptake which resulted in primary tumor site tracking through abdominal radiography and tumoral biomarker measurement, all of which came back with results within normality. Since the primary tumor site was not discovered, the patient started empirical chemotherapy with Ganzis and cisplatin (CDDP), with positive results. UPSC patients commonly present with metastasis and an unfavorable prognosis, which highlights the importance of using of every available diagnostic tool in an effort to provide the most appropriate treatment. Only a small subgroup of UPSC patients is able to survive, provided early detection and treatment is achieved. This study is relevant due to the scarcity of scientific literature and research on the theme, and emphasizes that new diagnostic and therapeutic approaches are necessary.

Keywords: Metastatic disease; Central nervous system; Case report

Introdução

O câncer é um problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de seis milhões de óbitos a cada

ano, representando cerca de 12% de todas as causas de morte mundiais (1). Embora as maiores taxas de incidência de câncer estejam presentes em países desenvolvidos, dos dez milhões de casos novos anuais, cinco milhões e meio são diagnosticados nos países em

Afiliação dos autores: [†] Universidade Severino Sombra, Pró-Reitoria de Ciências Da Saúde, Discente do curso de Medicina.

[‡] Universidade Severino Sombra, Pró-Reitoria de Ciências da Saúde, Docente do curso de Medicina.

E-mail para correspondência: * fwerneck2003@yahoo.com.br

Recebido em: 24/11/16. Aceito em: 07/11/17.

desenvolvimento. A incidência de câncer no mundo cresceu 20% na última década (2). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou para o ano 2030, o surgimento de 27 milhões de casos novos de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas portadoras de câncer, anualmente. Estima-se que as maiores taxas de incidência sejam encontradas nos países com predomínio de populações de baixa e média rendas (3). Sendo que 13 milhões de casos de câncer são diagnosticados anualmente no mundo. A tendência é de um aumento de 50% no número de novos casos de câncer até 2020, com o dobro de casos evoluindo com o óbito do paciente (4).

No Brasil, a situação do câncer pode ser considerada mais preocupante, pois enquanto nos países desenvolvidos o paciente tem sobrevida em média de 12 a 16 anos, a sobrevida no Brasil situa-se entre 2 a 4 anos (2). O câncer é a terceira causa de mortes no nosso país, atrás apenas das doenças cardiovasculares e das mortes por causas externas como morte por violência e acidentes de trânsito (5). Em mulheres o câncer de mama feminino é o segundo mais incidente e a segunda causa de morte, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Anualmente, no Brasil surgem cerca de 50 mil novos casos de câncer de mama. Destes 10 mil mulheres evoluem para o óbito (5). O câncer de pulmão é o tumor maligno mais comum. Sendo diagnosticados anualmente um milhão e setecentos mil casos novos; este é a principal causa de morte por câncer (5).

Em 2012, os cânceres mais comumente diagnosticados em homens eram o de pulmão, próstata, cólon e reto, respectivamente (6). O consumo de tabaco é o fator de risco mais importante, e é a causa de 20% das mortes globais por câncer, e cerca de 70% das mortes por câncer de pulmão. Mais de 60% dos novos casos anuais de câncer no mundo ocorrem nos países em desenvolvimento. Em 2012 foram registrados 8,2 milhões de novos casos de câncer (7), sendo o câncer o principal responsável pelos óbitos em homens e mulheres. A distribuição epidemiológica do câncer no Brasil sugere uma transição em andamento, envolvendo um aumento entre os tipos de câncer associados a alto status sócio-econômico, o câncer de mama, próstata, cólon e reto, e a presença de taxas persistentemente elevadas de incidência de tumores geralmente associados com a baixa renda; câncer de colo de útero, pênis, estômago e cavidade oral (8).

Vários termos são utilizados para descrever um paciente com câncer de sítio primário oculto, tais como “cancro oculto”, “carcinoma ou adenocarcinoma de origem desconhecida”, “metástases de tumores primários desconhecidos” “tumor de origem não identificada”. O termo mais empregado é Câncer de Sítio Primário Desconhecido (CSPD). Os Cânceres CSPD constituem um grupo heterogêneo de tumores metastáticos para o qual o sítio de origem não pode ser descoberto no

momento do diagnóstico. Os CSPD apresentam baixa incidência representando cerca de 3-5% de todas as malignidades (5).

A incidência correta desta neoplasia é pouco conhecida, uma vez que muitas são classificadas erroneamente em outros tipos de câncer, através das características clínicas, radiológicas ou laboratoriais, não existindo assim um número de registros oncológicos precisos (9,10).

Em países europeus e nos EUA os CSPD representam 2 a 7% dos diagnósticos de neoplasia maligna. O sítio primário na maioria dos casos permanece oculto apesar de história e exame clínicos completos, avaliação bioquímica, Raios-X do tórax, TC do Tórax e TC abdômen, mamografias, além de outros exames adicionais. Uma grande parcela dos doentes apresenta-se com neoplasias em locais habitualmente associados a implantes tumorais, e os sítios primários mais comumente encontrados são pulmões (30%) e pâncreas (20%) (10). Dados da Fundação Oncocentro para o estado de São Paulo (período de 2000 a 2004), apresenta o CSPD incluído na categoria de “outros tumores” correspondendo a 7,3% dos cânceres em mulheres e 6,2% em homens (5).

Os CSPD são classificados histologicamente em cinco grupos: a) Adenocarcinomas bem ou moderadamente diferenciados (60%); b) Adenocarcinomas ou carcinomas mal ou pouco diferenciados (29%); c) Neoplasias malignas indiferenciadas (5%); d) Carcinoma espinocelular (células escamosas) (5%); e) Carcinoma neuroendócrino (1%), cada um com suas particularidades (10).

Apresentam prognóstico desfavorável: Adenocarcinoma metastático no fígado; Ascite maligna não papilar (adenocarcinoma); Múltiplas metástases cerebrais (adenocarcinoma ou carcinoma escamoso); Múltiplas metástases pulmonares/pleurais (adenocarcinoma) e Múltiplas metástases ósseas (adenocarcinoma). Cerca de 60% dos CSPD na microscopia óptica são adenocarcinomas (11).

O prognóstico e tratamento das neoplasias malignas levam em consideração o local do tumor primário e o seu tipo histológico, assim, nos CSPD a ausência de um tumor primário gera grandes incertezas diagnósticas, prognósticas e terapêuticas ao médico. Cerca de 80% CSPD são resistentes à quimioterapia sistêmica de largo espectro, grande número dos casos tem um prognóstico desfavorável, com uma expectativa de vida média de 6 a 9 meses (4).

Mesmo com os avanços na imunohistoquímica, nos exames de imagem de alta resolução e com o surgimento de novas drogas antineoplásicas, a maioria dos pacientes com CSPD é resistente ao tratamento sistêmico e apresentam uma pequena sobrevida. A metastização precoce, a ausência clínica de um tumor primário, a imprevisibilidade do padrão metastático e

a agressividade constituem as características principais destes tumores (12,13).

Após a realização da necropsia 20 a 50% permanecem sem identificação do sítio primário, em 30% dos casos inicialmente ocultos, o sítio é encontrado, e 50% dos pacientes apresentam vários locais com implantes tumorais ao diagnóstico (5).

A metastatização é um indicador de agressividade biológica, mas é a presença de doença regional avançada que sinaliza o mau prognóstico no CSPD (5). Assim como tumores pouco diferenciados, com distribuição em linha média, mulheres com adenocarcinoma papilar em cavidade peritoneal ou com adenocarcinoma em linfonodos axilares, carcinoma de células escamosas em linfonodos cervicais e linfonodomegalia inguinal isolada (CEC) são fatores favoráveis ao diagnóstico (5).

Este estudo se constituiu de um relato de caso de um paciente internado na clínica médica do hospital Universitário Sul Fluminense com metástase cervical e alterações neurológicas, exames de imagem sugerindo tumor cerebral, com sítio primário desconhecido, de prognóstico bastante limitado, visto a dificuldade terapêutica e o comprometimento neurológico. A incerteza na descoberta do sítio primário eleva a ansiedade e os danos psicológicos ao paciente, além de causar grande preocupação ao médico e limitar o tratamento, pois não se conhece o sítio primário. O objetivo deste artigo é relatar o caso de um paciente com comprometimento neurológico, linfadenomegalia cervical, oftalmoplegia bilateral e hipoacusia à direita, associado à ausência de um tumor primário, apesar da realização de anamnese minuciosa, exames clínicos completos, exames de imagem e dosagem de marcadores tumorais. O paciente em questão evoluiu positivamente, com evolução prognóstica favorável e responsiva ao tratamento quimioterápico empírico.

Relato de caso

O paciente em questão procurou atendimento no HUSF com o relato que desde janeiro/2015 vinha apresentando zumbido em ambos os ouvidos, associado ao surgimento de linfadenomegalia cervical à direita. Procurou então, nessa época, o serviço de otorrinolaringologia que o encaminhou para o serviço de neurologia, devido ao quadro de estrabismo divergente. Em agosto evoluiu com cefaleia intensa, holocraniana que o impedia de dormir, com intensidade 8 em uma escala de 0 a 10 de intensidade, sem fatores agravantes ou de melhora, sem fatores desencadeantes, contínua, associada à oftalmoplegia bilateral, hipoacusia e escarro sanguinolento. Foi internado na clínica médica em julho de 2015 para investigação do quadro, tendo

sido submetido a alguns exames para investigação diagnóstica.

O paciente relatou ter tido caxumba, varicela e sarampo quando criança e apresentar hipertensão de longa data em uso de Hidroclotiazida e Clopidogrel, além de apresentar diabetes mellitus (DM); O paciente negou cirurgias anteriores e alergias medicamentosas, nascido de parto normal, desenvolvimento neuropsicomotor adequado para idade, fumante por 13 anos. O pai, era portador de HAS, faleceu de câncer próstata. A mãe portadora de HAS e DM faleceu de câncer de colo de útero. Reside em casa própria de alvenaria, arejada, ventilada, com água e esgoto encanados e tratados.

Durante o exame físico o paciente encontrava-se lúcido e orientado em tempo e espaço. Corado, hidratado, anictérico, acianótico e afebril. Pressão arterial de 120mmHg por 80mmHg, frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto, frequência respiratória de 18 respirações por minuto. Ao exame neurológico geral o paciente apresentou fácies atípica, Escore de Glasgow 15, oftalmoplegia bilateral e hipoacusia à direita. Quanto à coordenação e equilíbrio apresentou: Prova de Romberg negativa, Teste de index-nariz e prova supinação-pronação da mão sem alterações. A marcha é atípica; sem alterações na manobra de Mingazzini e na avaliação da força pelas provas de contra-resistência. O aperto de mão possuía força simétrica, o tônus muscular apresentava-se normal, assim como os reflexos superficiais e profundos. As sensibilidades superficial, tátil, térmica e dolorosa sem alterações. Quanto à sensibilidade profunda, à sensibilidade vibratória, propriocepção e sensibilidade barestésica encontravam-se sem alterações dignas de nota. Ao exame dos nervos cranianos as únicas alterações dignas de nota foram estrabismo (II, nervo óptico) e hipoacusia à direita (VII, nervo vestibulo-coclear). Os seguintes exames foram solicitados durante a internação; raios-x de abdômen que não demonstrou alterações; tomografia computadorizada (TC) do pescoço supra-hióide que demonstrou linfadenomegalia no espaço carotídeo, bilateralmente; TC do pescoço espaço infra-hióide que apresentou linfadenomegalia no espaço carotídeo direito; TC de crânio que revelou formação hipercaptante da substância de contraste venoso intra-selar.

Levantou-se a hipótese de tumor cerebral devido às alterações neurológicas, prosseguindo a investigação diagnóstica com retirada de material para exame histopatológico de linfonodo cervical direito, o qual evidenciou carcinoma pouco diferenciado e infiltrando de tecido fibroso, apresentando áreas formando faixas ou grupos sólidos e outras contendo material com aspecto de mucina, sugerindo adenocarcinoma pouco diferenciado. TC de crânio realizada posteriormente revelou formação expansiva intra-selar se estendendo à região adjacente ao seio cavernoso, cisterna pontina e seio esfenoidal.

As dosagens dos marcadores tumorais CEA, CA 19-9, alfa-feto, PSA, e dosagens de FSH, LH, prolactina, T3, T4 L, T4 total e TSH, foram realizados, todos com resultado dentro dos limites da normalidade. Foi solicitada uma análise imunohistoquímica da biópsia do linfonodo cervical cujo resultado revelou que o perfil de imunexpressão associado aos achados morfológicos era compatível com carcinoma de células escamosas, pouco diferenciado.

Sem melhora do quadro, e permanência da dúvida diagnóstica, mas com TC revelando uma imagem sugestiva de tumor cerebral, o qual na maioria das vezes é secundário, o paciente foi encaminhado para o serviço de oncologia. Foi solicitada uma ressonância nuclear magnética realizada que não demonstrou alterações. Foi então iniciado um tratamento quimioterápico para carcinoma de sítio primário indefinido com Gencitabina e Cisplatina que obteve excelente resposta clínica, com melhora do estrabismo bilateralmente e da hipoacusia à direita. No momento da redação deste relato o paciente encontrava-se no 4º ciclo de tratamento.

Trata-se de um caso de um paciente com imagem sugestiva de metástase cerebral, sem diagnóstico do local do tumor primário apesar do exame histopatológico, investigação clínica, patológica e imaginológica, mas que apresentou boa resposta à quimioterapia empírica, tendo sido encaminhado para o setor de neurologia para prosseguimento do tratamento.

Discussão

O paciente em estudo, previamente hígido, apresentou um período clínico assintomático com queixas inespecíficas; anorexia, emagrecimento, cefaleia, náuseas e vômitos, escarro sanguinolento evoluindo progressivamente com estrabismo divergente e hipoacusia à direita, perda súbita de memória e linfadenomegalia cervical à direita, com manifestações neurológicas associados à imagem na tomografia computadorizada de crânio revelando formação expansiva intra-selar estendendo à região adjacente ao seio cavernoso, cisterna pontina e seio esfenoidal. Apesar dos achados o diagnóstico do tumor cerebral como sítio primário não foi confirmado, apesar de haver sido submetido a uma avaliação clínica minuciosa, exames de imagem TC de abdômen e de tórax e dosagem dos marcadores tumorais na busca do sítio primário. Sabe-se que o quadro clínico apresentado por pacientes com CSPD é variável, conforme o sítio acometido (5).

Em virtude das alterações neurológicas associadas à imagem sugestiva de tumor cerebral optou-se por encaminhá-lo ao serviço de oncologia para prosseguimento do tratamento, sendo iniciado o tratamento empírico quimioterápico com Gencitabina e Cisplatina. O paciente evoluiu com boa resposta

quimioterápica, terminando o 4º ciclo do esquema quimioterápico para CSPD, com diminuição da linfadenomegalia cervical direita, melhora do estrabismo bilateralmente e da hipoacusia à direita

Segundo a literatura, cerca de 80% dos casos de CSPD apresentam um prognóstico desfavorável e não responsivo à quimioterapia empírica, o que não foi observado neste paciente. Muitos destes doentes têm adenocarcinomas com múltiplas metástases no fígado, pulmões, cérebro e ossos ao diagnóstico (10, 12, 13).

Apesar de ser pouco prevalente na oncologia o CSPD gera ansiedade ao médico e ao paciente, decorrente, sobretudo, da escassez de meios que possibilitem o diagnóstico preciso bem como o uso de terapias mais específicas. Associa-se ainda uma má resposta terapêutica/quimioterápica.

Histologicamente o CSPD é um tumor maligno que não é semelhante a uma neoplasia primária na área da biópsia, e que tem uma origem que ainda não é conhecida, apesar da história clínica, exame físico completo, exames de imagem, e dosagem dos marcadores bioquímicos tumorais (11).

Os pacientes com CSPD geralmente possuem queixas gerais e inespecíficas, ausência clínica do tumor primário, disseminação precoce, agressividade e não se conhece o padrão metastático de evolução, sobrevida média de 3 a 4 meses, dependendo da classificação histológica do tumor (12).

Existem poucos dados científicos sobre adenocarcinomas de origem desconhecida que se apresentam ao exame com linfadenopatia (12), como foi o caso do nosso paciente.

Os pacientes com CSPD encontram-se com tumores em locais comumente associados a metástases, e que apesar de extensas buscas diagnósticas e variados exames, permanecem com o sítio do tumor primário desconhecido (10).

No paciente em estudo não foi possível identificar o sítio primário do tumor, apesar de grandes esforços. Diferentes abordagens têm sido utilizadas para o tratamento do CSPD: em uma abordagem a cirurgia é a melhor forma de tratamento, enquanto que em outra, utiliza-se quimioterapia com o uso de platina, com os tempos de sobrevida de 38 e 30 meses, respectivamente (10).

Todavia, certas apresentações clínicas tumorais estão associadas a um melhor prognóstico. Estudos patológicos específicos para CSPD podem identificar este subgrupo de pacientes com tipos de tumores que são mais sensíveis à quimioterapia e que possuem melhor resposta, o que aumenta a sobrevida (12). O tratamento individualizado para este grupo específico de pacientes é benéfico, pois eleva a possibilidade de se alcançar melhores taxas de resposta quimioterápica.

Os conhecimentos sobre o CSPD têm aumentado nos últimos anos com base nos avanços diagnósticos

e terapêuticas mais sofisticadas. Uma terapêutica que consiga conciliar as manifestações clínicas do paciente, exames de imagem e histopatológico com imunohistoquímica dirigida e análise do perfil molecular de pacientes selecionados, favorecerá a determinação do melhor tratamento a ser utilizado

Conclusão

O CSPD é um desafio que faz parte da prática do clínico geral e do oncologista clínico. Direcionar a investigação a partir dos dados clínicos, do exame físico e de exames complementares permite melhores possibilidades diagnósticas. Atualmente, não há consenso sobre até onde a investigação é suficiente, antes que se confirme a lesão como oculta. O tratamento destes pacientes também não possui uma padronização.

O diagnóstico preciso, aliado à compreensão do prognóstico para os diferentes grupos histológicos, permite individualizar o tratamento, possibilitando melhora clínica, e sobrevida do paciente. O paciente em estudo, respondeu muito bem a quimioterapia com Gemcitabina e Cisplatina, apresentando diminuição da linfadenomegalia cervical e melhora da acuidade auditiva, apesar da persistência da oftalmoplegia direita. O quarto e último pulso quimioterápico foi realizado enquanto este trabalho encontrava-se em redação, com o paciente aguardando a avaliação do neurologista para prosseguimento no tratamento.

Referências

1. World Health Organization Policies and managerial guidelines for national cancer control programs. Rev Panam salud Publica 2002.
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>. Acesso em: 14-02-2016.
3. International Union Against Cancer. Introduction UICC Global Cancer Control. Geneve, Switzerlan, UICC, 2005.
4. Instituto nacional de câncer (Brasil). Estimativa 2016. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015
5. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de Câncer no Brasil. INCA, Rio de Janeiro. 2006.
6. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>. Acesso em: 14-02-2016.
7. Maximiliano Ribeiro Guerra, Cláudia Vitória de Moura Gallo, Gulnar Azevedo e Silva Mendonça. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Revista Brasileira de Cancerologia, Rio de Janeiro, v, 51, n. 3, p. 227-234, jul./set. 2005.
8. Briasoulis E, Pavlidis N, and Felip E, Causes of unknown primary site: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2009.
9. Varadhachary GR, Abbruzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. 2004.
10. Greco FA, Hainsworth JD (1997) Cancer of unknown primary site. In:

DeVita TV, Hellman S, Rosenberg SA (ed) Cancer: Principles and Practice of Oncology. 2009.

11. Cabrich AF Câncer metastático de sítio primário oculto In <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1933>. 2009.

12. Pavlidis N, Forty years experience of treating cancer of unknown primary. Acta Oncologica. 2007.

13. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. European Journal of Câncer, 2003.

14. Dan L. Logon, Hematologia e Oncologia de Harrison - 2.ed,2015.