

NEOPLASIA OCULTA PRIMÁRIA: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 3 ANOS NUM SERVIÇO DE MEDICINA INTERNA

D. BRITO, T. FIUZA, A. SANTOS, J. NAMORA, A. JORDÃO, J.M.B. PARREIRA
E A. VAZ CARNEIRO.

Serviço de Medicina IV, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

RESUMO

Os autores fazem uma revisão dos casos de neoplasia oculta primária internados num Serviço de Medicina Interna ao longo de 3 anos (1987-1989). Esta patologia constituiu 9% das neoplasias malignas sólidas internadas durante esse período. A maior parte dos doentes apresentava metastização extensa. O tipo histológico mais frequentemente encontrado foi o adenocarcinoma. De entre os múltiplos exames complementares efectuados para fins de localização do tumor primário e avaliação da extensão metastática, a tomografia axial computadorizada (TAC) revelou-se o exame mais útil. Identificou-se a localização tumoral primária em 2 casos (1 em vida e 1 por necropsia). O baixo índice de *performance* dos doentes, associado à extensa metastização, contribuiu para uma abordagem terapêutica apenas sintomática, na maior parte dos casos. A mortalidade desta série foi de 40% (4/10), tendo sido efectuados 3 exames necrópsicos. Os autores comentam os achados à luz da literatura disponível, focando a necessidade duma investigação baseada em critérios iniciais de diagnóstico bem definidos, apoiada na histologia e com recurso a estudos laboratoriais que possam ser orientadores. Realçam também o papel da TAC como o exame complementar mais útil na investigação destes doentes.

SUMMARY

Carcinoma of unknown primary site: retrospective study of 3 years in a medical service

The authors review all the cases of Carcinoma of Unknown Primary Site admitted to a medical service during a 3-year period (1987-1989). These cases represented 9% of all the neoplastic diseases admitted during the aforementioned period. Most of the patients presented extensive metastatic disease. The main histologic type was adenocarcinoma. The most useful of all the ancillary exams requested for primary localization and staging purposes was the computerized axial tomography (CT). The primary localization was achieved in two cases (one while the patient was still alive, and one on autopsy). The low performance status of the patients, together with the existence of advanced metastatic disease, precluded more than palliative therapy in most of the cases. The mortality of this series was 40% (4/10), with 3 autopsies performed. The authors compare their experience with the literature available, focusing the need for a work-up based on strict diagnostic criteria based on the histology and supported by specific laboratory tests. They also underline the value of the CT scan as the most useful exam in these circumstances.

INTRODUÇÃO

A neoplasia oculta primária (NOP) constitui um desafio importante para o clínico, colocando sérios problemas de abordagem diagnóstica e terapêutica.

Ocupando um lugar significativo dentro das neoplasias malignas (NM) — incidência variável mas chegando a constituir 15% do total de neoplasias sólidas, em algumas séries^{1,2} — o peso da NOP nas enfermarias de Medicina Interna é real, principalmente no que concerne à extensão da investigação diagnóstica (em busca da localização do tumor primário) que, além de muitas vezes infrutífera, também não parece alterar o prognóstico de forma significativa³⁻⁶.

Actualmente, a abordagem diagnóstica da NOP tem como objectivos principais⁷, a identificação dos casos que poderão de alguma forma beneficiar com a terapêutica (evitando-se patologias iatrogénicas desnecessárias) e a detecção de complicações potencialmente tratáveis (diminuindo a morbidade e melhorando a qualidade de vida do doente). O ponto de partida para atingir estes objectivos reside em critérios de diagnóstico de NOP racionais (baseados na clínica e em alguns exames complementares), apoiados em estudos histológicos bem conduzidos.

Pretendemos com este trabalho analisar duma forma retrospectiva os casos de NOP internados ao longo de 3 anos num Serviço de Medicina Interna, focando principalmente os critérios de diagnóstico e o tipo de abordagem terapêutica adoptados, análise esta que pensamos poder vir a ser de alguma forma orientadora para um futuro estudo prospectivo, fundamental em doentes com esta patologia.

DOENTES E MÉTODOS

Identificámos retrospectivamente e através da base de dados informatizada do arquivo do Serviço de Medicina IV do Hospital de Santa Maria, os processos dos doentes internados entre 1 de Janeiro de 1987 e 31 de Dezembro de 1989, nos quais constava o diagnóstico de NM. Destes, seleccionámos um sub-grupo em que figurava o diagnóstico de NOP, sob o qual incidiu o nosso estudo. Após analisarmos individualmente os processos dos doentes com NOP, caracterizámos os seguintes aspectos: 1 — incidência, distribuição por sexos e idade média dos doentes; 2 — critérios de diagnóstico adoptados; 3 — padrão metastático no momento do diagnóstico; 4 — tipo histológico; 5 — eficácia diagnóstica dos exames realizados (na localização do tumor primário e

na avaliação da extensão metastática); 6 — identificação da localização tumoral primária; 7 — grau de actividade dos doentes⁸; 8 — tipo de atitude terapêutica adoptada; 9 — duração média do internamento e mortalidade. Alguns destes aspectos foram comparados com os achados na população com NM sólidas (não-NOP) diagnosticadas durante o internamento no Serviço, no mesmo período de tempo.

RESULTADOS

Incidência, distribuição por sexos e idade média dos doentes.

Nos 3 anos a que respeita o estudo (1987-1989) foram internados no Serviço 142 doentes com um diagnóstico de NM, dos quais 111 (78%) eram tumores sólidos. Destes, 10 (9%) estavam classificados como NOP. Este grupo era constituído por 6 homens e 4 mulheres, com uma idade média de 65,3 anos (limites: 30-80 anos).

CrITÉRIOS de diagnóstico adoptados (Quadro 1): a) história clínica muito sugestiva de NM, não havendo sido o exame objectivo, os estudos bioquímicos básicos, a radiografia do tórax e a mamografia, orientadores para um diagnóstico da localização primária tumoral; b) existência de comprovação histológica de malignidade, incompatível com localização tumoral primária no local biopsado.

QUADRO 1 — CrITÉRIOS adoptados no diagnóstico de neoplasia oculta primária

- a)
 - História clínica sugestiva de neoplasia maligna
 - Exame objectivo* (incluindo exame pélvico e mamário na mulher, toque rectal no homem e observação ORL quando indicada)
 - Estudos analíticos básicos* (hemograma completo, análise de urina e ureia/creatinina séricas)
 - Radiografia do tórax*
 - mamografia* (na mulher)
- b)
 - Confirmação histológica de malignidade, incompatível com localização primária no local biopsado.

* não orientadores para o diagnóstico da localização tumoral primária.

Os estudos bioquímicos básicos não incluíram sistematicamente nem a pesquisa de sangue oculto nas fezes (efectuada em apenas 2 dos 10 doentes e em ambos negativa) nem o doseamento dos marcadores tumorais (pedidos em 5 doentes e não tendo contribuído em nenhum dos casos para esclarecer a localização primária do tumor).

A comprovação histológica de malignidade obteve-se em apenas 7 doentes. No entanto, nos 3 restantes em que tal não foi possível, não houve dúvidas quanto à natureza e extensão da doença: todos evidenciavam metastização em pelo menos 3 locais, comprovada por necropsia em 2 casos (não tendo sido possível a histologia devido ao avançado estado de autólise). No paciente que não faleceu, a biopsia aspirativa da medula foi negativa, tendo o doente recusado a realização de outras biopsias.

Padrão metastático no momento do diagnóstico: identificaram-se 29 localizações metastáticas nos 10 doentes, dos quais apenas 2 evidenciavam uma única localização (Fig. 1). Os locais mais frequentemente envolvidos (Fig. 2) foram: fígado (8 doentes), gânglios linfáticos (6), osso (4) e medula (4). O diagnóstico de metastização foi feito com base não só na clínica e em modificações laboratoriais sugestivas

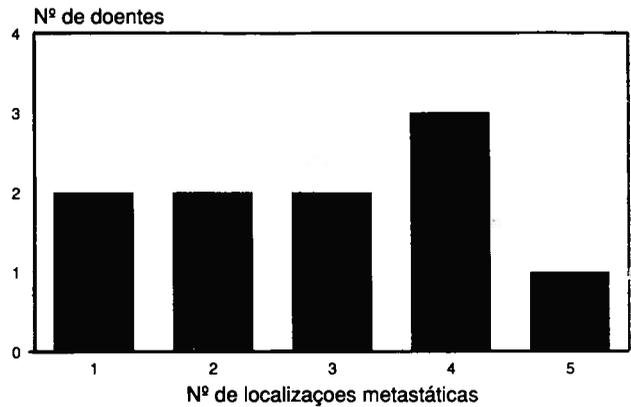


Fig. 1 — N.º de localizações metastáticas no momento do diagnóstico.

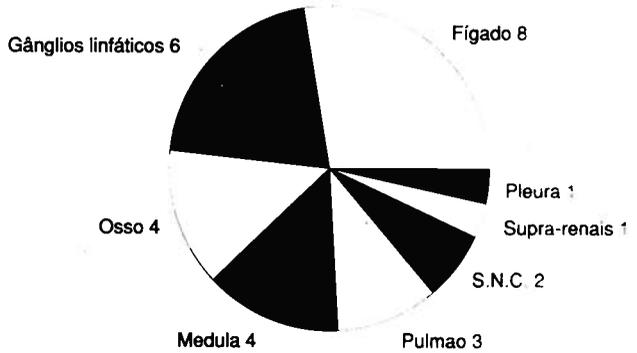


Fig. 2 — Padrão metastático no momento do diagnóstico (29 locais / 10 doentes)

mas também por alterações na Ecografia, na TAC e/ou na cintigrafia. Em 7 doentes houve confirmação anatomicopatológica.

Ao analisarmos o motivo directo que levou ao internamento destes doentes com NOP (Quadro 2) — todos admitidos pelo Serviço de Urgência — verificámos que na maior parte dos casos, este teve relação directa com a presença de metástases. A clínica não foi em nenhum dos casos, orientadora do diagnóstico da localização tumoral primária. Pelo contrário, verificámos que a maioria dos doentes com NM sólida (não-NOP) evidenciava clínica sugestiva da sua localização tumoral (Quadro 3). Também o padrão metastático dos doentes com NM sólida (não-NOP) seguiu frequente-

QUADRO 2 — Motivo de internamento dos doentes com neoplasia oculta primária

N.º doentes	Motivo de internamento*
3	* febrícula e dores abdominais (hepatomegália metastática)
2	* dores ósseas e paraparesia (metastização óssea)
1	* sinais neurológicos (metastização cerebral)
1	anemia e febre (diagnóstico de neoplasia de pumão)
1	pneumonia (radiografia e TAC torácica normais)
1	* insuficiência respiratória (linfangiose carcinomatosa pulmonar)
1	* pancitopenia e rectorragias (invasão medular metastática)

* relacionável em 80% (8/10) com metastização.

QUADRO 3—Neoplasia maligna (NM) sólida (não-NOP)

MN sólida	clínica sugestiva da localização tumoral (%)
Mama	75%
Pulmão	40%
Aparelho digestivo	80%
Cabeça e pescoço	100%
Próstata	50%

mente o padrão habitual da metastização em relação com o local de origem da sua neoplasia (metastização óssea nas neoplasias da próstata, pleuro-pulmonar nas neoplasias da mama e metastização hepática, peritoneal e óssea nas neoplasias do aparelho digestivo) enquanto que o padrão metastático nos pacientes com NOP não foi em nenhum dos casos orientador quanto a uma possível localização primária.

Tipo histológico

Realizaram-se 13 estudos anatomo-patológicos (em 8 doentes — (Quadro 4) — só tendo sido possível a confirmação histológica de malignidade em 7. Encontraram-se 2 tipos histológicos: adenocarcinoma em 4 doentes (sendo pouco diferenciado em 3 e carcinoma pouco diferenciado nos restantes 3 doentes. Em nenhum dos casos pareceu ter havido dúvidas na interpretação do material histológico. Não foram realizados estudos imuno-histoquímicos nem observação por microscopia electrónica.

QUADRO 4—estudos anatomo-patológicos realizados (n=13) em 8 doentes

N.º Estudos	Localização	Resultados
1	• Fígado	met adenoc (pouco dif.)
	• Fígado	met carc. (pouco dif.)
	• Gânglio linfático (citól. asp.)	met carc. (pouco dif.)
3	• Medula (citól. asp.)	met carc. (pouco dif.)
	• Fígado	met adenoc (pouco dif.)
2	• Medula (citól. asp.)	normal
	• Medula (citól. asp.)	met carc. (pouco dif.)
1	• Fígado	adenoc. (pouco dif.)
2	• Estômago	normal
	• Medula (citól. asp.)	met. adenoc
2	• Gânglio linfático (biópsia)	met. adenoc
1	• Medula (citól. asp.)	normal
1	• Medula (citól. asp.)	met. carc. (pouco dif.)

citól. asp. = citologia aspirativa; met = metástase; adenoc. = adenocarcinoma; carc. = carcinoma; pouco dif = pouco diferenciado.

Exames realizados e sua eficácia diagnóstica

Foram realizados 54 exames (5,4 exames por doente) para fins de localização do tumor primário e avaliação da extensão metastática (Quadro 5). Os exames mais frequentemente pedidos foram a ecografia abdominal, a TAC (abdominal e

QUADRO 5—Exames realizados nos doentes com neoplasia oculta primária durante a investigação

Exame realizado	N.º
Ecografia	
• abdominal	8
• tiroideia	2
TAC	
• abdominal	6
• torácica	5
• cervical	1
• óssea	1
• crâneo-encefálica	1
Radiografia de esqueleto	3
Cintigrafia	
• óssea	1
• tiroideia	1
Radiologia ap. digestivo	6
Endoscopia ap. digestivo	4
Estudos anat.-pat.	
• biópsia hepática	4
• citol. asp. medula	6
• citol. asp. ganglionar	2
• biópsia gástrica	1
Punção lombar	1
Citologia expectoração	1
Total	54

Ap. = aparelho; anat.-pat. = anatomo-patológicos; citol. asp. = citologia aspirativa.

torácica) e os estudos radiológicos e endoscópicos do tubo digestivo. A taxa de eficácia diagnóstica (TED) global destes exames em relação à identificação do tumor primário foi de 1,85% (1/54), pois apenas 1 exame (TAC torácica) forneceu informação nesse sentido (diagnóstico de neoplasia do pulmão num doente internado por alteração do estado geral, anemia e febre, radiografia do tórax normal e evidência de metastização hepática, ganglionar e óssea). A eficácia diagnóstica de todos os outros exames foi nula.

Em relação à avaliação da extensão metastática, a TED global foi de 61% (33/54), tendo sido também a TAC o exame mais útil: TED de 100% da TAC abdominal (6/6) e de 75% da TAC torácica (3/4). A ecografia abdominal mostrou também TED elevada (88%). A cintigrafia óssea e o estudo radiológico do esqueleto embora com TED de 100% (confirmaram metastização em todos os doentes em que foram realizados) apenas apoiaram a forte suspeita clínica já existente. Os estudos radiológicos e endoscópicos do aparelho digestivo tiveram TED nula. Dos 13 estudos anatomo-patológicos realizados (ver Quadro 4), 10 confirmaram a metastização nesse local (TED de 76%). Foram pedidos alguns marcadores tumorais em 5 doentes: α -feto-proteína em 4, fosfatase ácida prostática em 2, CEA (antígeno carcino-embrionário) em 3 e MCA (*mucin cancer antigen*) em 2 doentes. Em nenhum dos casos estes doseamentos se mostraram úteis.

Identificação da localização tumoral primária

Diagnosticou-se o tumor primário em apenas 2 doentes: uma neoplasia do pulmão diagnosticada por TAC torácica (consolidação no lobo superior esquerdo, tendo sido a radiografia do tórax considerada normal), evidenciando a biópsia ganglionar e medular, metastização por adenocarcinoma; e um adenocarcinoma (pouco diferenciado) cuja origem gástrica foi identificada na necrópsia, num doente internado com insuficiência respiratória grave (radiografia do tórax sugerindo linfangiose carcinomatosa pulmonar). Nos restantes 8 doentes não se obteve o diagnóstico da localização primária, nem mesmo nos casos com exame necrópsico.

Grau de actividade dos doentes

Avaliada segundo a escala de Zubrod⁸ (e adoptada pelo ECOG*), a actividade era de grau IV em 8 doentes (acamados e com necessidade eventual de hospitalização) e de grau II em 2 doentes (ambulatorios em mais de 50% do tempo mas sintomáticos e necessitando de assistência ocasional). Não se verificaram diferenças significativas em relação à idade, ao sexo e ao grau de metastização entre os 2 grupos.

Atitude terapêutica adoptada

A terapêutica foi paliativa em 2 doentes e apenas sintomática em 5. Três doentes faleceram antes de se poder tomar qualquer decisão. Nos 2 casos em que se fez terapêutica paliativa — 2 mulheres — optou-se respectivamente por radioterapia (para tratar metastização óssea com paraparesia por compromisso medular) e por quimioterapia dirigida para neoplasia da mama. A terapêutica foi apenas sintomática em 5 pacientes: em 3 por recusarem qualquer outro tratamento (incluindo o portador da neoplasia do pulmão) e em 2 dada a avançada idade, o grau de actividade (IV) e a extensa metastização.

Duração média do internamento e mortalidade

A duração média do internamento neste grupo de doentes foi de 15,9 dias (1-30 dias) e a mortalidade intra-hospitalar de 40% (4/10). Embora o grupo de doentes com NM sólidas (não-NOP) metastizadas, internados no Serviço no mesmo período de tempo (3 anos) apresentasse um internamento com uma duração média quase idêntica — 17,3 dias — a mortalidade foi bastante inferior — 26%. A idade média dos doentes era menor no grupo NOP (65,3 anos) do que no grupo não-NOP (69,3 anos). Comparando a extensão da metastização nos 2 grupos, verificámos que o grupo com NOP apresentava um maior número de locais invadidos, isto é, 40% (4/10) com pelo menos 4 locais de metastização e 20% (2/10) apenas com 1 único local invadido, enquanto que o grupo não-NOP evidenciava em 10,6% (5/47) 4 ou mais locais com metastases e 46,8% (22/47) apresentava metastização num único local.

Obteve-se autópsia em 3 dos 4 doentes que faleceram e esta permitiu em 1 caso, como já referido, identificar a localização tumoral primária. Foi confirmada a extensão da metastização em todos os casos.

Dos 6 doentes que tiveram alta hospitalar, um passou a ser seguido na consulta de oncologia do nosso hospital e os restantes 5 (com terapêutica apenas sintomática) foram orientados para o seu médico assistente, deixando assim de ter contacto directo com o hospital.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de NOP não é raro, estando referidas incidências entre 0,5 e 9% em séries de doentes oncológicos⁷ e podendo chegar a constituir 15% das neoplasias sólidas^{1,2}. No nosso estudo retrospectivo, analisando 142 casos de NM internados num Serviço de Medicina Interna ao longo de 3 anos, encontrámos um diagnóstico de NOP em 7% (10/142), constituindo 9% do total dos tumores sólidos.

Todos os doentes com NOP foram admitidos através do Serviço de Urgência, com sintomatologia importante, relacionada na maior parte dos casos com complicações da metastização. Não houve portanto nenhum internamento electivo para investigação diagnóstica aprofundada ou para realização de exame histológico que confirmasse uma suspeita clínica de NOP. No entanto, todos os doentes referiam importante alteração do estado geral (nomeadamente em-

grecimento acentuado) com uma evolução média de 5,3 meses, tendo sido provavelmente a inespecificidade da sintomatologia, associada a história clínica e observação não orientadoras para um diagnóstico, o motivo pelo qual o internamento só se efectuou numa fase avançada da situação.

Apesar das divergências encontradas na literatura no que respeita à definição de NOP⁷, existe actualmente um certo consenso nos seus critérios de diagnóstico. Assim, estaremos possivelmente perante uma NOP quando⁷, *face a um diagnóstico histológico inequívoco de malignidade, incompatível com um tumor primário do local biopsado, a história clínica, o exame objectivo, a radiografia do tórax e os estudos analíticos básicos não tiverem sido orientadores para a identificação do tumor primário*. A confirmação do diagnóstico exigirá, no entanto, a realização de estudos adicionais *dirigidos*, efectuados com base em qualquer anomalia encontrada na avaliação efectuada. A partir dos critérios de diagnóstico descritos, uma pergunta importante se coloca ao clínico: até onde avançar na investigação diagnóstica?

Parece ser ponto assente que atitudes diagnósticas adicionais deverão servir 3 objectivos. Primeiramente, seleccionar aqueles tumores que, apresentando-se como NOP poderão beneficiar de forma significativa com a terapêutica (neoplasias da próstata, da mama, da cabeça e pescoço, da estirpe germinal, tumores neuro-endócrinos ou linfomas). Depois, identificar os tumores com pobre resposta ao tratamento (evitando assim iatrogenias desnecessárias). Finalmente, detectar complicações tratáveis que possam ter surgido durante a evolução da doença (fracturas patológicas, compressão medular, oclusão intestinal, etc.), melhorando assim a qualidade de vida do doente numa situação cuja sobrevivência média é, no geral, muito baixa^{7,9}.

Visando diminuir a heterogeneidade das NOP, como grupo-identificando neoplasias que correspondem no fundo a situações tratáveis — alguns autores incluem desde logo como critério de diagnóstico (além dos já citados), a negatividade de alguns marcadores tumorais e da mamografia¹⁰ (na mulher).

Na nossa série, a mamografia foi incluída como exame de primeira linha. De facto, embora nem este exame nem o doseamento dos marcadores tumorais tenham orientado para um diagnóstico da localização tumoral primária, pensamos que devem ser incluídos por rotina, sempre que tal seja possível, visto que são de execução fácil e inócua e podem ajudar ao diagnóstico de neoplasias para as quais a terapêutica é potencialmente compensadora. Os marcadores considerados de maior utilidade^{7,11} são a α -feto-proteína (na identificação de tumores hepato-celulares e da linhagem germinal), a gonadotrofina coriônica humana (nos tumores da linha germinal) e os marcadores da neoplasia prostática (fosfatase ácida prostática e/ou antígeno específico da próstata). Outros marcadores também com possível valor diagnóstico¹² poderão posteriormente ser doseados no decurso da investigação, com base na histologia encontrada e no padrão de envolvimento metastático. A pesquisa de sangue oculto nas fezes é habitualmente incluída nos estudos analíticos básicos iniciais. Apesar de não haver sido sistematicamente pedida nos doentes do grupo que estudámos, é exame inócua e, se positivo, poderá orientar para uma neoplasia digestiva pelo que pensamos que obviamente deverá fazer parte da avaliação inicial e incluída entre os critérios de diagnóstico de NOP.

A taxa de eficácia diagnóstica global dos exames realizados, no respeitante à identificação do tumor primário, foi muito baixa na nossa série — 1,85% — à semelhança do encontrado na literatura^{10,13}. A TAC revelou-se o exame mais útil, tanto em relação à localização do tumor primário, como na avaliação da extensão metastática (TED de 90% da TAC toraco-abdominal no seu conjunto). O valor da TAC

* — Eastern Cooperative Oncology Group.

na avaliação diagnóstica da NOP é conhecido^{1,10,14,15} e pode muitas vezes, com vantagem, substituir no mesmo doente a realização de outros exames (nomeadamente a ecografia abdominal e os estudos radiológicos do aparelho digestivo), permitindo maior e mais rápida informação. A ecografia abdominal teve na nossa série, uma TED inferior à da TAC (na avaliação da extensão metastática) e os estudos radiológicos e endoscópicos do aparelho digestivo não foram úteis em nenhum dos casos. A baixa TED destes exames na avaliação da NOP é também desde há muito conhecida^{3,7,10,13}.

A histologia — ponto de partida para um diagnóstico de malignidade — desempenha o papel decisivo em toda a investigação de NOP. Assim, não só o tipo histológico poderá, isolado ou associado a critérios clínicos, sugerir uma provável localização primária, orientar a investigação e ditar uma atitude terapêutica, como também as técnicas imuno-histoquímicas, a pesquisa de receptores hormonais e a observação por microscopia electrónica, assumem actualmente um papel preponderante no arsenal diagnóstico da NOP, fornecendo informação que pode ajudar à identificação de neoplasias nas quais se poderá intervir eficazmente. Nos doentes que estudámos, os 2 tipos histológicos encontrados foram o adenocarcinoma (o mais frequente) e o carcinoma pouco diferenciado e, embora não se houvesse efectuado nem estudos imuno-histoquímicos nem por microscopia electrónica, a conjugação com os achados clínicos e com o padrão de localização metastática não sugeriu em nenhum dos casos um *perfil* que se enquadrasse nos sub-grupos de NOP com potencialidade de resposta a uma terapêutica dirigida^{11,16}. Também o avançado grau de metastização (incluindo a hepática) e o baixo índice de *performance* dos nossos doentes, limitaram a intervenção terapêutica apenas ao controlo sintomático, em 5 dos casos.

Dois casos foram submetidos a terapêutica paliativa: um, radioterapia para tratamento de complicações da metastização e outro, quimioterapia para neoplasia da mama, apesar da ausência de qualquer evidência de neoplasia naquele local. No entanto, não existindo actualmente na nossa Instituição um protocolo de abordagem terapêutica para estes doentes, pensamos que se actuou da maneira mais sensata, tendo em conta a idade, o sexo do doente e a negatividade da extensa investigação diagnóstica efectuada.

Excluídas as situações de NOP, cujo *perfil* sugere uma potencial resposta a determinada terapêutica, a opção de quimioterapia sistémica terá de ser cuidadosamente ponderada visto que os resultados são desapontadores¹¹. Essa decisão terá de ser equacionada tomando em atenção não só o desejo do doente (e da família) e o seu estado geral, mas também o binómio risco-benefício, visto que, se houver uma resposta, esta será provavelmente, de curta duração, poderá ter efeitos acessórios significativos e não aumentará a sobrevida média do doente^{7,11}. A inexistência de um protocolo de actuação terapêutica sistémica, será mais um factor limitativo a ter em conta, no ponderar dessa decisão.

Não sendo ainda possível identificar retrospectivamente, na grande maioria dos doentes com NOP, quais os que têm maior probabilidade de resposta a uma terapêutica sistémica, será fundamental, como já referido, identificar primeiro os sub-grupos tratáveis. Assim, uma investigação diagnóstica deverá, baseando-se nessa premissa, não descurar uma avaliação clínica inicial completa, recorrer a estudos laboratoriais que possam ser orientadores (como os marcadores tumorais), apoiar-se fortemente nos estudos histológicos (com recurso à imuno-histoquímica e à microscopia electrónica quando possível) e a exames como a mamografia e a

TAC, não investindo noutros exames complementares que, quando não baseados em alterações detectadas, conduzem a investigações demasiado extensas e onerosas, sem benefício para o doente.

A elaboração de protocolos (de diagnóstico e terapêutica) que, em meio hospitalar, sirvam de base a estudos prospectivos nos doentes com NOP, é uma necessidade actual, tal como é fundamental uma estreita colaboração entre o Internista/Oncologista e os outros Especialistas que directa ou indirectamente contribuem, por vezes numa forma decisiva, para o futuro destes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. KARSELL P.R., SHEEDY P.F., O'CONNELL M.J.: Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *Jama* 1982; 248: 340-343.
2. HOBBS J., RODRIGUEZ A.R.: Metastatic cancer of unknown primary site. *Am Fam Physician* 1980; 22: 164-168.
3. STEWART J.F., TATTERSALL M.H.N., WOODS R.L., FOX R.M.: Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. *Br Med J* 1979; 1: 1.530-1.533.
4. JORDAN W.E., SHLIPT R.A.: Adenocarcinoma of unknown primary site. *Cancer* 1985; 55: 857-860.
5. MOERTEL G.C.: Adenocarcinoma of unknown origin. *Ann Intern Med* 1979; 91: 646-647.
6. GROSBACH A.B.: Carcinoma of unknown primary site. A clinical enigma. *Arch Intern Med* 1982; 142: 357-359.
7. ULTMANN J.E., PHILLIPS T.L.: Cancer of unknown primary site. In: De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1989; 1941-1952.
8. MILLER A.B., HOOGSTRATEN B., STAQUET M., WINKLER A.: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214.
9. HOLMES F.F., FOUTS T.L.: Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer* 1970; 26: 816-820.
10. ROMEU J., TEXIDÓ A., ROSELL R., ABAD-ESTEVE A., SOLANS R., CARLES J.: Carcinoma de origen desconocido. Estudio diagnóstico en 48 casos y su rentabilidad clínica. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 201-206.
11. SPORN J.R., GREENBERG B.R.: Empiric chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Am J Med* 1990; 88: 49-55.
12. SELL S.: Cancer markers of the 1990's. *Clin Lab Med* 1990; 10(1): 1-37.
13. GARCIA GARCIA Al.: Metastasis de origen desconocido. Rentabilidad del protocolo de estudio. *Oncologia* 1985; 6: 11-19.
14. MCMILLAN J.H., LEVINE E., STEPHENS R.L.: Computed body tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma with an unknown primary site. *Radiology* 1982; 143: 143-146.
15. KAMIN P.D., BERNARDINO M.E., WALLACE S. ET AL.: Comparison of ultrasound and computed tomography in the detection of pancreatic malignancy. *Cancer* 1980; 46: 2.410-2.412.
16. GRECO F.A., VAUGHN W.K., HAINSWORTH J.D.: Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern med* 1986; 104: 547-553.

Pedido de Separatas:
Dulce A. Brito
Serviço de Medicina IV
Hospital de Santa Maria
1600 LISBOA