

# BMJ Best Practice

## Adenocarcinoma de sítio primário desconhecido

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: May 24, 2018

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	17
<b>Tratamento</b>	<b>18</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	24
Novidades	40
<b>Acompanhamento</b>	<b>41</b>
Recomendações	41
Complicações	41
Prognóstico	42
<b>Diretrizes</b>	<b>44</b>
Diretrizes de diagnóstico	44
Diretrizes de tratamento	44
<b>Recursos online</b>	<b>45</b>
<b>Referências</b>	<b>46</b>
<b>Imagens</b>	<b>51</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>54</b>

## Resumo

- ♦ Uma entidade clínica comum, que compreende de 2% a 4% de todos os casos de câncer incidentes no mundo.
- ♦ Sem tratamento, o prognóstico é desfavorável, com uma sobrevida mediana de 3 a 4 meses.
- ♦ O objetivo principal da investigação diagnóstica é identificar subgrupos de pacientes com um subtipo clínico-patológico mais favorável e um desfecho provavelmente melhor.
- ♦ Quimioterapia sistêmica é a base do tratamento. Terapias de suporte controlam a dor e outros sintomas.

## Definição

Adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) é o principal subgrupo da entidade clínica comum de câncer de sítio primário desconhecido (CSPD). É definido como adenocarcinoma metastático cujo sítio primário não é detectado na manifestação, apesar do exame físico cauteloso e da investigação laboratorial e radiográfica completa.[1]

## Epidemiologia

Adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) é um subtipo histológico responsável por aproximadamente 60% a 70% de todos os casos de câncer de sítio primário desconhecido. De acordo com a American Cancer Society, 30,680 casos de câncer de sítio primário desconhecido foram diagnosticados nos EUA, representando 2% de todos os casos de câncer.[2] A incidência em homens e mulheres não foi significativamente diferente. Embora os dados não tenham sido avaliados quanto à predominância étnica neste subtipo de câncer, pessoas negras têm incidência global de câncer e taxa de mortalidade maiores em comparação com brancos, hispânicos e índios norte-americanos. A incidência aumenta com a idade, assim como acontece com muitos outros subtipos de câncer, e a maioria dos cânceres de sítio primário desconhecido é diagnosticada entre 60 e 79 anos de idade.[2]

Dados globais de epidemiologia parecem refletir os achados do registro SEER, com estimativas de incidência variando de 2.3% a 4.2% em vários países, entre 5 e 20 casos incidentes ao ano a cada 100,000 pessoas. Alguns dados históricos indicam uma leve predominância masculina, embora isso não pareça ser estatisticamente significativo.[3] [4] [5] [6]

Em geral, os dados epidemiológicos relacionados ao câncer de sítio primário desconhecido são consistentes no mundo todo, provavelmente refletindo a falta de fatores de risco definidos, genéticos ou ambientais, observados até agora nesta entidade.

## Etiologia

Devido à variabilidade inerente das manifestações clínicas desta afecção, a patogênese do adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) não é atribuída a nenhum fator etiológico específico. Costuma-se dizer que essa entidade representa um grupo heterogêneo de malignidades que compartilham um comportamento clínico e, supostamente, uma biologia únicos. No entanto, os detalhes exatos dessa biologia ainda precisam ser elucidados. Segundo a hipótese principal, o tumor primário permanece microscópico, impedindo a detecção pelas técnicas disponíveis, ou desaparece por completo após a disseminação da metástase, com alguns autores citando a incompetência angiogênica do tumor primário como uma justificativa biológica.[7] [8] Obviamente, é difícil realizar testes clínicos nesse cenário devido à falta de focos de tumor primário para avaliar. Outros autores sugerem que, nesta doença, as metástases podem ocorrer logo no início na tumorigênese, opondo-se à teoria mais tradicional que as colocam como um evento tardio, criando a hipótese de que esses tumores são biologicamente agressivos desde o início.[9] Isso é claramente apoiado pela natureza clínica agressiva do ASPD e pelo prognóstico geral desfavorável.

## Fisiopatologia

A fisiopatologia das células que constituem esse subtipo é muito semelhante à das células de adenocarcinoma de sítios primários conhecidos. Microscopia óptica e coloração de hematoxilina e eosina

padrão do tecido do foco metastático podem diferenciar tumores com formação óbvia de glândulas (adenocarcinoma bem diferenciado a moderadamente diferenciado) de tumores com estruturas glandulares raras, que condizem com adenocarcinoma devido à produção de mucina (adenocarcinoma pouco diferenciado ou indiferenciado). Estudos imuno-histoquímicos são fundamentais para especificar um provável sítio de origem das células metastáticas, e o diagnóstico de adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) é feito somente quando estes testes não são conclusivos.

Essas modalidades geralmente podem diferenciar ASPD de outros subtipos de câncer de sítio primário desconhecido, que incluem carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado, tumores de células germinativas e tumores neuroendócrinos.[1] Há investigações em andamento para tentar elucidar anormalidades cromossômicas ou moleculares específicas associadas à patogênese de ASPD, mas nenhum achado consistente foi publicado até agora.[10]

## Classificação

### Câncer de sítio primário desconhecido

Não existe uma classificação clínica formal de adenocarcinoma de sítio primário desconhecido, embora existam diversos algoritmos para direcionar a investigação e o tratamento de subgrupos específicos de pacientes. No entanto, há 5 categorias abrangentes gerais de câncer. São eles:[1]

- Adenocarcinoma
- Carcinoma indiferenciado
- Carcinoma de células escamosas
- Tumores de células germinativas
- Carcinoma neuroendócrino.

## Prevenção primária

A falta de fatores de risco conhecidos para adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) limitou o desenvolvimento de estratégias preventivas primárias. Constatada a presença de doença metastática no momento do diagnóstico, a detecção precoce de adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) não é possível.

## Rastreamento

Constatada a presença de doença metastática no momento do diagnóstico, a detecção precoce de adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) não é possível. Portanto, não existe um programa de rastreamento atualmente disponível.

## Prevenção secundária

Os pacientes devem ser incentivados a tomar a vacinação de rotina, incluindo gripe (influenza) e pneumovax, embora vacinas de vírus vivos devam ser evitadas em pacientes que fazem quimioterapia.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 72 anos apresenta saciedade precoce, dor vaga no quadrante superior direito e fadiga progressiva. Ele não tem história médica significativa, mas perdeu aproximadamente 9 kg (20 lb) nos últimos 4 meses. Ele é ex-fumante; parou de fumar há 25 anos, depois de uma história de 20 maços-ano. A história familiar não é digna de nota. O exame físico revela caquexia, hepatomegalia palpável sem sensibilidade ao toque e macicez à percussão da base do pulmão direito.

### Outras apresentações

O quadro clínico de adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) é determinado pelos sítios de envolvimento do tumor, que costumam ser vários, e tipicamente incluem fígado, pulmões, linfonodos e ossos. Os sintomas manifestos geralmente incluem dor, decorrente de irritação peritoneal ou pleural, ou fratura patológica com comprometimento ósseo; edema localizado, em caso de envolvimento de linfonodos superficiais; icterícia obstrutiva devida a lesões pancreático-biliares; e pneumonia pós-obstrutiva ou hemoptise com envolvimento pulmonar parenquimatoso. Sintomas menos comuns incluem depressão, delirium, convulsões, cefaleia, ascite, massa palpável e dor neurológica ou fraqueza.

Junto com os sintomas localizados, os pacientes costumam relatar uma deterioração inespecífica na saúde global, com inapetência, perda de peso, fadiga e fraqueza predominantes. Esses sintomas tendem a ser progressivos e causam um declínio na capacidade funcional e uma diminuição na capacidade de tolerar tratamentos recomendados. Subgrupos de pacientes com ASPD exibem características manifestas específicas que podem indicar um sítio primário provável e orientar o tratamento conforme necessário.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Os pacientes consultam o médico quando são diagnosticados com malignidade metastática e não há uma origem aparente. Os sintomas e sinais dependem do sítio afetado pelas metástases do tumor. Por definição, o adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) é caracterizado por doença metastática, sem a identificação de uma malignidade primária. Se, em algum estágio durante a investigação diagnóstica, um sítio primário for identificado, essa investigação será interrompida e o tratamento será focado na entidade identificada.

O objetivo principal da investigação diagnóstica nessa doença é confirmar se um ou mais subtipos clínico-patológicos mais favoráveis de ASPD estão presentes, o que exigirá um tratamento específico.<sup>[11]</sup> Com o uso apropriado e criterioso das modalidades diagnósticas, será constatado que 20% a 30% dos pacientes com ASPD têm um subtipo favorável. No entanto, a maioria dos pacientes ainda terá um diagnóstico de ASPD com subtipo desfavorável e precisará de um plano de tratamento voltado para essa entidade heterogênea. Há uma necessidade clara de melhorar a capacidade de diagnóstico nessa população e, atualmente, pesquisas voltadas para segmentação molecular e microarrays de ácido desoxirribonucleico (DNA) estão sendo feitas para satisfazer essa necessidade.<sup>[12]</sup>



## Quadro clínico

Deve-se colher uma história médica completa, embora a história da queixa inicial raramente elucide alguma informação sobre os possíveis sítios primários da doença, pois ela geralmente se refere aos focos metastáticos. Os sinais e sintomas manifestos normalmente incluem:

- Dor devido à irritação peritoneal ou pleural, ou fratura patológica com comprometimento ósseo
- Edema localizado, caso linfonodos superficiais estejam envolvidos (por exemplo, adenopatia da cadeia cervical)
- Icterícia obstrutiva decorrente de lesões pancreático-biliares
- Sintomas de pneumonia pós-obstrutiva (pneumonia distal a uma massa brônquica; por exemplo, tosse, sibilos, dispneia)
- Hemoptise com envolvimento pulmonar parenquimatoso
- Sintomas constitucionais (por exemplo, fraqueza, anorexia, mal-estar, saciedade precoce e perda de peso)
- Dispneia
- Dor neurológica ou fraqueza
- Cefaleias e/ou convulsões
- Ascite
- Depression
- Delirium.

Questões importantes incluem qualquer história de cirurgia ou biópsia prévia, e qualquer história de lesões removidas ou regredidas. Uma história familiar detalhada deve avaliar a possibilidade de uma síndrome cancerígena hereditária. Também é importante confirmar a história de tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas. A revisão sistemática ajudará a determinar a saúde global, ou capacidade funcional, do paciente.

É obrigatória a realização de um exame físico completo, e os achados específicos podem orientar uma nova investigação diagnóstica em busca de um provável sítio primário. Em geral, o exame físico deve incluir avaliação cuidadosa da tireoide, de grupos de linfonodos e das mamas, além de um exame de próstata em homens e um exame pélvico completo, com esfregaço cervical conforme apropriado, em mulheres. Hepatomegalia ou uma massa palpável pode ser observada.

## Análise patológica de amostra do tumor

O principal estudo diagnóstico é uma análise patológica completa de uma amostra do tumor, geralmente obtida no foco metastático de mais fácil acesso. Devido à grande quantidade de estudos patológicos geralmente solicitados para tentar diferenciar os prováveis sítios primários, é de extrema importância consultar o patologista antes de fazer qualquer biópsia para determinar a extensão da amostra necessária para esses exames. Assim que a amostra é obtida, a morfologia das células tumorais é identificada usando análise de microscopia óptica depois da coloração de hematoxilina e eosina.

Quando o adenocarcinoma é confirmado, marcadores imuno-histoquímicos (coloração imuno-histoquímica) são empregados para determinar a provável linhagem do tumor. Essa técnica envolve a aplicação de anticorpos identificados para detectar antígenos específicos do tumor.<sup>[13]</sup> Geralmente se aplica uma bateria de marcadores, embora informações da história, do exame físico e dos testes iniciais costumem permitir a realização de uma pesquisa mais direcionada.<sup>[14]</sup> Testes específicos devem ser solicitados com base em indicadores da investigação diagnóstica inicial e na consulta com um patologista.



Nenhum marcador imuno-histoquímico é 100% específico, e as informações obtidas nesses testes devem ser consideradas juntamente com o cenário clínico e os resultados de outros exames. Por exemplo, o PSA não é específico para células de câncer de próstata, uma vez que também é expresso em alguns tumores de glândula salivar. No entanto, os padrões da coloração imuno-histoquímica podem ser bastante sugestivos dos prováveis sítios primários em ASPD. Por exemplo, CK20 geralmente é expresso no epitélio gastrointestinal, no urotélio e nas células de Merkel, enquanto a expressão de CK7 limita-se a pulmões, mama, ovário e endométrio, e não é observada em tumores do trato gastrointestinal inferior. A expressão de TTF-1 parece estar confinada a carcinomas de pulmão e tireoide.[1]

Se essa bateria inicial de marcadores de coloração imuno-histoquímica realmente refinar o diferencial dos prováveis sítios primários, anticorpos mais específicos podem ser pesquisados no material de amostra restante para tornar o diagnóstico ainda mais sólido.[15] Mais uma vez, deve-se tomar cuidado para não retardar indevidamente o início do tratamento enquanto se aguardam resultados que talvez não alterem as recomendações terapêuticas.

Existem diferenças ocasionais nos marcadores de coloração imuno-histoquímica entre lesões primárias e metastáticas, ou seja, as lesões metastáticas nem sempre têm os mesmos perfis de marcadores imuno-histoquímicos que seus sítios primários.[16] Uma revisão do perfil genético indica que o câncer de sítio primário desconhecido pode ter características moleculares/genéticas diferentes dos tumores de sítios primários conhecidos.[17] Isso pode acontecer devido a classificação molecular incorreta, sítios-santuário não examinados em autópsias ou uma assinatura genética pró-metastática postulada.[18]

## Direcionamento da busca do sítio primário

Em mulheres, a investigação deve se concentrar na identificação de um tumor mamário ou ovariano primário, pois o tratamento direcionado pode gerar desfechos melhores. Devem ser examinados marcadores de coloração imuno-histoquímica, status do receptor hormonal, marcadores tumorais séricos e imagens específicas, incluindo mamografia, ressonância nuclear magnética (RNM) da mama e ultrassonografia transvaginal. Em particular, mulheres com adenopatia axilar isolada devem ser submetidas a uma investigação abrangente para verificar a presença de carcinoma de mama oculto, incluindo mamografia ± RNM da mama, e o status do receptor hormonal nas células tumorais. Mulheres com ascite devem ser submetidas a paracentese para avaliar a presença de adenocarcinoma peritoneal, procurando especificamente adenocarcinoma com características papilares, pois o tratamento direcionado pode gerar desfechos melhores.

Em homens, a investigação deve se concentrar na identificação de tumor primário de próstata ou de células germinativas, pois o tratamento direcionado pode gerar desfechos melhores. Marcadores de coloração imuno-histoquímica e marcadores tumorais séricos devem ser examinados. Diferentemente de mulheres, homens com ascite não costumam ter o subtipo patológico favorável de adenocarcinoma com características papilares, e a paracentese não é tão útil para definir um sítio primário nesses casos.

Pacientes com adenopatia da cadeia cervical isolada devem ser submetidos a panendoscopia para avaliação de tumor do trato aerodigestivo alto, além de imagens específicas da cabeça e do pescoço obtidas por tomografia computadorizada (TC).

## Investigações adicionais

Se um provável sítio primário for sugerido pela história e pelo exame físico, os testes diagnósticos deverão se concentrar nisso. No entanto, na grande maioria dos casos, os testes não serão tão direcionados. Em geral, investigações clínicas adicionais incluirão estudos patológicos, imagiológicos e

endoscópicos, mas é fundamental adotar uma abordagem lógica nesses testes e evitar uma investigação exaustiva. Como o rendimento diagnóstico geralmente é baixo, o benefício para o desfecho do paciente pode ser marginal.[19]

#### Estudos radiográficos

- Tradicionalmente, a radiografia torácica tem sido recomendada como o exame radiográfico inicial em pacientes com suspeita de ASPD, mas alguns estudos recentes sugerem um rendimento diagnóstico melhor usando tomografia computadorizada (TC) do tórax, especialmente no diagnóstico de pequenas lesões primárias ocultas em pacientes com metástases solitárias do sistema nervoso central (SNC).[20] A TC abdominal e pélvica tipicamente é escolhida para avaliar doença intra-abdominal, além de lesões pélvicas em mulheres. Na prática, embora não seja mais empregada na investigação, muitos pacientes já terão sido submetidos a uma radiografia torácica quando consultarem um oncologista.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

- A avaliação da mama por meio de mamografia é obrigatória em qualquer mulher com ASPD e, recentemente, essa conduta foi corroborada pelo uso da RNM da mama, especialmente em mulheres com adenocarcinoma identificado em linfonodos axilares.

#### Estudos endoscópicos

- Em pacientes assintomáticos com ASPD, o exame endoscópico parece não ter nenhuma função. No entanto, em alguns casos, essa modalidade pode ser útil para estabelecer um diagnóstico. Por exemplo, uma colonoscopia deve ser realizada em pacientes com metástases hepáticas ressecáveis, pois o tratamento com intenção curativa seria realizado para um adenocarcinoma de cólon que se manifestasse dessa maneira.
- De modo similar, a panendoscopia (laringoscopia, broncoscopia e esofagoscopia rígidas) é recomendada para pacientes com linfadenopatia cervical isolada, pois as recomendações de tratamento variam muito entre aqueles com carcinoma de cabeça e pescoço, pulmão ou esôfago.

#### Marcadores tumorais séricos

- Em geral, marcadores tumorais séricos são inespecíficos e não têm nenhuma função diagnóstica em pacientes com ASPD. No entanto, a avaliação desses marcadores é recomendada em alguns cenários clínicos. Em homens com adenocarcinoma e metástases ósseas, um PSA sérico elevado pode sugerir carcinoma de próstata. Em homens com tumores pouco diferenciados ou indiferenciados, especialmente na linha média, a alfafetoproteína (AFP) sérica e a gonadotrofina coriônica humana subunidade beta (beta-hCG) devem ser avaliadas quanto a evidências de um carcinoma de células germinativas. A AFP também pode ser útil se carcinoma hepatocelular for um diagnóstico em potencial. Caso contrário, a avaliação de marcadores, como antígeno carcinoembrionário (CEA), CA 125, CA 19-9 e CA 15-3, não se mostrou benéfica no estabelecimento de um sítio primário, e não deve ser solicitada como parte de uma investigação diagnóstica não direcionada. Entretanto, deve-se notar que ela pode ser útil na avaliação da resposta ao tratamento em pacientes individuais, e a maioria dos médicos incorpora esses marcadores aos testes iniciais.

## Novas investigações

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi extensamente avaliada como uma ferramenta diagnóstica de adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) nos últimos anos, tanto isoladamente quanto junto com tomografia computadorizada (TC) (para produzir uma imagem anatômica e funcional combinada). Esses dados sugerem um aumento na identificação dos sítios primários do tumor, além de outros focos metastáticos, em pacientes submetidos a PET ou PET/TC,[21] embora também pareça haver uma taxa maior de resultados falso-positivos com essas modalidades.[22] Existem evidências de que as decisões terapêuticas são influenciadas pelos resultados de PET ou PET/TC, mas faltam dados sobre a sobrevida global baseada nessa influência ou sobre o custo-efetividade dessas ferramentas no tratamento de ASPD. Ela pode ser útil principalmente quando os pacientes tiverem um único sítio da doença e o tratamento for planejado com intenção curativa.[23]

O perfil da expressão gênica é uma nova tecnologia para identificação de cânceres de sítio primário desconhecido. Vários investigadores estão desenvolvendo marcadores gênicos específicos usando reação em cadeia da polimerase em tempo real para detectar diferentes tipos de câncer, incluindo pulmão, mama, próstata, cólon, pâncreas e ovário. Não há dados suficientes para recomendar sua utilização, mas esta é uma área ativa de investigação.[24] [25]

## Fatores de risco

### Fracos

#### idade >60 anos

- Existe uma associação com idade avançada semelhante à de muitos outros subtipos de câncer, com a maioria dos casos de adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) sendo diagnosticada em pessoas com 60 a 79 anos.[2]

#### ascendência negra

- Dados dos EUA sugerem que a incidência de ASPD, e a mortalidade resultante, é maior na população negra que em outros grupos étnicos, embora esses dados não tenham sido avaliados rigorosamente.[2]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### dor óssea (comum)

- Pode estar associada à fratura patológica.

#### história familiar de câncer (comum)

- Uma história familiar detalhada deve avaliar a possibilidade de uma síndrome cancerígena hereditária.

### Outros fatores de diagnóstico

#### icterícia (comum)

- Icterícia obstrutiva pode estar presente devido a lesões pancreático-biliares.

**ascite (comum)**

- Pode indicar adenocarcinoma peritoneal.

**história pessoal de câncer prévio (comum)**

- Pode indicar a possibilidade de uma síndrome cancerígena hereditária.

**história de tabagismo (comum)**

- O risco relativo de que o tabagismo cause um aumento na incidência de adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) não foi determinado, mas é provável.

**dor (incomum)**

- Pode ser causada por irritação peritoneal ou pleural.

**massa palpável (incomum)**

- Pode ser observada no exame físico.

**sintomas de pneumonia pós-obstrutiva (incomum)**

- Por exemplo, tosse, sibilo e dispneia.
- Ocorre com envolvimento pulmonar parenquimatoso.

**dor neurológica ou fraqueza (incomum)**

- Sugere possíveis metástases no cérebro ou sistema nervoso periférico.

**cefaleias (incomum)**

- Sugerem possível envolvimento do SNC, que pode estar presente em vários subtipos de tumor. Podem fornecer algumas pistas, mas não são específicas de um determinado tipo de tumor.

**convulsões (incomum)**

- Sugerem possível envolvimento do SNC, que pode estar presente em vários subtipos de tumor. Podem fornecer algumas pistas, mas não são específicas de um determinado tipo de tumor.

**adenopatia da cadeia cervical (incomum)**

- Pode haver um edema localizado, caso linfonodos superficiais estejam envolvidos.

**sintomas constitucionais (incomum)**

- Os pacientes costumam relatar uma deterioração inespecífica em sua saúde global, por exemplo, fraqueza, fadiga, mal-estar, anorexia, inapetência, saciedade precoce, náuseas e perda de peso. Esses sintomas tendem a ser progressivos.

**depressão (incomum)**

- Pode ser um sintoma de envolvimento do SNC, mas também pode sugerir infecção, distúrbios eletrolíticos ou outras influências. Envolvimento do SNC pode estar presente em vários subtipos de tumor. Pode fornecer algumas pistas, mas não é específico de um determinado tipo de tumor.

**delirium (incomum)**

- Pode ser um sintoma de envolvimento do SNC, mas também pode sugerir infecção, distúrbios eletrolíticos ou outras influências. Envolvimento do SNC pode estar presente em vários subtipos de tumor. Pode fornecer algumas pistas, mas não é específico de um determinado tipo de tumor.

### história de consumo excessivo de bebidas alcoólicas (incomum)

- O risco relativo de que o consumo excessivo de bebidas alcoólicas cause um aumento na incidência de ASPD não foi determinado.

### hepatomegalia (incomum)

- Pode ser observada no exame físico devido ao envolvimento do fígado.

### hemoptise (incomum)

- Ocorre com envolvimento pulmonar parenquimatoso.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se um provável sítio primário for sugerido pela história e pelo exame físico, os testes diagnósticos deverão se concentrar nisso. No entanto, na grande maioria dos casos, os testes não serão tão direcionados. Tradicionalmente, a radiografia torácica tem sido recomendada como exame radiográfico inicial em pacientes com suspeita de adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD). [Fig-1]</li> </ul>	<b>presença de lesões com efeito de massa</b>
<b>tomografia computadorizada (tórax, abdome, pelve)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudos recentes sugerem um rendimento diagnóstico melhor usando tomografia computadorizada (TC) do tórax, especialmente no diagnóstico de pequenas lesões primárias ocultas em pacientes com metástases solitárias do sistema nervoso central (SNC).<sup>[15]</sup> A TC abdominal e pélvica tipicamente é escolhida para avaliar doença intra-abdominal, além de lesões pélvicas em mulheres. [Fig-2] [Fig-3]</li> </ul>	<b>massas anormais</b>
<b>mamografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve ser realizada em todas as mulheres com adenocarcinoma documentado, e o índice de suspeita de carcinoma de mama deve ser alto em mulheres com linfadenopatia axilar isolada. Se a mamografia for negativa, uma ressonância nuclear magnética (RNM) de mama deverá ser considerada nesses casos. A sensibilidade da mamografia é de 75% a 90%, com especificidade de 90% a 95% em uma população de rastreamento.<sup>[26]</sup> Esses dados não foram testados em uma população de ASPD.</li> </ul>	<b>o carcinoma de mama é sugerido pela presença de uma lesão com efeito de massa ou microcalcificações na mamografia</b>

Exame	Resultado
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) de mama</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizada em todas as mulheres com adenocarcinoma nos linfonodos axilares e uma mamografia negativa ou inconclusiva. Estudos recentes sugerem que, na detecção de carcinoma de mama, a RNM é ligeiramente mais sensível que a mamografia, porém menos específica.[27]</li> </ul>	<b>carcinoma de mama é sugerido pela presença de uma lesão com efeito de massa na RNM</b>
<b>ultrassonografia transvaginal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>É o exame preferido para obtenção de imagens de mulheres que apresentam ascite, para avaliar a presença de uma massa ovariana. Usando um estudo de modalidade combinada, com morfologia tridimensional e imagens de dopplerfluxometria colorida, a sensibilidade para detecção de uma lesão ovariana é superior a 90% em uma população de rastreamento. Esses dados não foram testados em uma população de ASPD.[28]</li> </ul>	<b>carcinoma ovariano é sugerido pela presença de uma massa anexial</b>
<b>paracentese diagnóstica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizada em todos os pacientes que apresentam ascite sem evidência de outros sítios de doença, para documentar a presença de adenocarcinoma. A paracentese de volume maior (&gt;1 litro) aumenta o rendimento diagnóstico. Em mulheres, adenocarcinoma peritoneal com características papilares é um subtipo clínico-patológico favorável e pode ser identificado por paracentese.[29]</li> </ul>	<b>presença de células de adenocarcinoma no líquido peritoneal</b>
<b>panendoscopia aerodigestiva superior (para pacientes com adenopatia cervical isolada)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser realizada em todos os pacientes com linfadenopatia da cadeia cervical documentada como adenocarcinoma. É necessário fazer biópsia das lesões identificadas para confirmar a concordância patológica com o foco metastático. Estimativas de sensibilidade são variáveis para esse procedimento, com alguns especialistas questionando a necessidade de um teste invasivo com o advento de modalidades radiográficas mais confiáveis.[30]</li> <li>Uma TC de cabeça e pescoço com tomografia por emissão de pósitrons (PET) pode fornecer informações adicionais devido às imagens melhores dos linfonodos cervicais.</li> </ul>	<b>visualização de uma lesão mucosa de carcinoma primário de cabeça e pescoço, esôfago ou pulmão</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>colonoscopia (para pacientes com metástases hepáticas ressecáveis)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizada em todos os pacientes com metástases hepáticas ressecáveis documentadas como adenocarcinoma. Diversas lesões mucosas podem ser identificadas na colonoscopia, e a biópsia é fundamental para confirmar a concordância patológica com o foco metastático. A sensibilidade da colonoscopia para detecção de um câncer colorretal é de 95%, com especificidade de quase 100%, pois a avaliação patológica das lesões visualizadas é considerada o exame mais preciso para diagnóstico.</li> </ul>	<b>visualização de uma lesão mucosa no carcinoma colorretal</b>

Exame	Resultado
<p><b>microscopia óptica, com coloração de hematoxilina e eosina (H&amp;E)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada em todas as amostras de tumor obtidas no foco metastático de mais fácil acesso.</li> <li>O grau de diferenciação das estruturas glandulares é determinado pelo patologista, sendo tipicamente classificado como bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado ou indiferenciado.</li> </ul>	<p><b>formação de glândulas e presença de mucina</b></p>
<p><b>marcadores imuno-histoquímicos (coloração imuno-histoquímica)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>São usados para classificar ainda mais as células de adenocarcinoma, em uma tentativa de identificar um provável sítio de origem do tumor. Existem algoritmos de diferenciação baseada na coloração de citoqueratina, CK7 e CK20.[1] A expressão de cada antígeno é positiva ou negativa.[13]</li> <li>Marcadores de coloração imuno-histoquímica mais específicos podem ser empregados após esse algoritmo inicial.[14] Testes específicos devem ser solicitados com base em indicadores da investigação diagnóstica inicial e na consulta com um patologista.</li> <li>Existem diferenças ocasionais nos marcadores de coloração imuno-histoquímica entre lesões primárias e metastáticas, ou seja, as lesões metastáticas nem sempre têm os mesmos perfis de marcadores imuno-histoquímicos que seus sítios primários.[16] Uma revisão do perfil genético indica que o câncer de sítio primário desconhecido pode ter características moleculares/genéticas diferentes dos tumores de sítios primários conhecidos.[17] Isso pode acontecer devido a classificação molecular incorreta, sítios-santuário não examinados em autópsias ou uma assinatura genética pró-metastática postulada.[18]</li> </ul>	<p><b>antígenos tumorais específicos são identificados por anticorpos rotulados</b></p>
<p><b>status de receptor estrogénico e de progesterona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Marcadores imuno-histoquímicos para RE e RP devem ser realizados em todas as mulheres com adenocarcinoma, especialmente aquelas com linfadenopatia axilar isolada. Tumores que exibem esses receptores são sensíveis à terapia hormonal.</li> <li>A expressão de RE e RP pode ser observada ocasionalmente em carcinomas de origem não mamária/não ginecológica e, por esse motivo, o diagnóstico de carcinoma metastático de mama, ovário ou endométrio em carcinoma de sítio primário desconhecido não deve se basear somente na expressão.[31]</li> </ul>	<p><b>receptores tumorais específicos são identificados por anticorpos marcados</b></p>



Exame	Resultado
<b>marcadores tumorais séricos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Devem ser avaliados em alguns cenários clínicos, com resultados positivos observados fora das faixas de referência definidas.</li> <li>Em homens com adenocarcinoma e metástases ósseas documentadas, o PSA sérico é medido. PSA elevado é definido como &gt;4 microgramas/L (&gt;4 nanogramas/mL), com valores maiores mais definitivamente associados ao carcinoma de próstata. A medição de PSA tem uma sensibilidade de 80% a 95% e uma especificidade de 10% a 20% para carcinoma de próstata nesse nível como um teste de rastreamento. Há uma investigação em andamento sobre a medição da isoforma de PSA como um meio para melhorar a especificidade desse teste.<sup>[32]</sup></li> <li>Em homens com carcinoma pouco diferenciado, especialmente homens mais jovens com tumores da linha média, AFP sérica e beta-hCG são medidos. AFP &gt;6 microgramas/L (&gt;6 nanogramas/mL) e beta-hCG &gt;10 unidades internacionais (UI)/L são sugestivos de tumor de células germinativas nessa população de pacientes.</li> </ul>	<p><b>podem mostrar PSA, alfafetoproteína (AFP) ou gonadotrofina coriônica humana subunidade beta (beta-hCG) elevados</b></p>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>tomografia por emissão de pósitrons (PET)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Foi extensamente avaliada como uma ferramenta diagnóstica de adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) nos últimos anos, tanto isoladamente quanto junto com tomografia computadorizada (TC) (para produzir uma imagem anatômica e funcional combinada). Esses dados sugerem um aumento na identificação dos sítios primários do tumor, além de outros focos metastáticos, em pacientes submetidos a PET ou PET/TC,<sup>[21]</sup> embora também pareça haver uma taxa maior de resultados falso-positivos com essas modalidades.<sup>[22]</sup> Existem evidências de que as decisões de tratamento são influenciadas pelos resultados de PET ou PET/TC, mas faltam dados sobre a sobrevida global baseada nessa influência ou no custo-efetividade dessas ferramentas no tratamento de ASPD.</li> <li>Pode ser útil principalmente quando os pacientes tiverem um único sítio da doença e o tratamento for planejado com intenção curativa.<sup>[23]</sup></li> </ul>	<p><b>pode identificar o sítio primário do tumor ou outros focos metastáticos</b></p>
<b>perfilação da expressão gênica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O perfil da expressão gênica é uma nova tecnologia para identificação de cânceres de sítio primário desconhecido. Vários investigadores estão desenvolvendo marcadores gênicos específicos usando reação em cadeia da polimerase em tempo real para detectar diferentes tipos de câncer, incluindo pulmão, mama, próstata, cólon, pâncreas e ovário. Não há dados suficientes para recomendar sua utilização, mas esta é uma área ativa de investigação.<sup>[24] [25]</sup></li> </ul>	<p><b>positiva para o marcador gênico específico; identifica o tecido de origem</b></p>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Carcinoma de células escamosas ou neuroendócrinos de sítio primário desconhecido</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode não haver diferenças quanto aos sinais e sintomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A avaliação patológica revela células malignas não relacionadas a adenocarcinoma.</li> <li>As estratégias de investigação e tratamento agora se concentrarão no subtipo patológico específico identificado.</li> </ul>

## Crítérios de diagnóstico

### Status do Eastern Cooperative Oncology Group<sup>[33]</sup>

Essa escala geralmente é usada para determinar a qualificação de um paciente para tratamento paliativo agressivo.

[\[Eastern Cooperative Oncology Group performance status\]](#)

- 0: totalmente ativo, capaz de realizar todas as atividades pré-doença sem restrições.
- 1: restrito em atividades fisicamente extenuantes, mas pode andar e realizar atividades de natureza leve ou sedentária (por exemplo, tarefas domésticas leves, trabalho no escritório).
- 2: pode andar e tem capacidade total de autocuidado, mas não é capaz de realizar todas as atividades. Ativo durante mais de 50% das horas em que está desperto.
- 3: capacidade de autocuidado apenas limitada, confinado ao leito ou à cadeira mais de 50% das horas em que está desperto.
- 4: totalmente incapacitado. Capacidade de autocuidado inexistente. Totalmente confinado ao leito ou à cadeira.
- 5: morto.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo principal da investigação diagnóstica é identificar subgrupos de pacientes com adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) que podem ser tratados com um paradigma específico voltado para um provável sítio primário. Acredita-se que esses pacientes têm um subtipo clínico-patológico favorável. Infelizmente, a maioria dos pacientes não será tratada com um desses paradigmas, pois permanecem sem classificação após a investigação completa.[34] Embora esse grupo continue sendo heterogêneo do ponto de vista biológico, as estratégias terapêuticas atuais são relativamente uniformes.

### Quimioterapia: considerações gerais

Historicamente, a quimioterapia é a base do tratamento de ASPD, e tem sido usada com intenção paliativa fora dos subgrupos clínico-patológicos favoráveis. Quase todas as classes de agentes quimioterápicos citotóxicos, individualmente e em combinação, foram avaliadas em pacientes com essa doença. As taxas de resposta tendem a ser baixas, embora esquemas de combinação modernos tenham sido mais efetivos, com vários estudos relatando taxas de resposta de até 50%, embora com um pequeno número de pacientes.[35] [36] [37] O prognóstico desses pacientes continua sendo sombrio e, mesmo com tratamento, há poucos dados sugerindo sobrevida >2 anos.

### Capacidade funcional

A capacidade funcional do paciente é um determinante crítico das recomendações de tratamento, e a maioria dos pacientes com ASPD é idosa, com algum comprometimento funcional relacionado à doença avançada. Existe um consenso entre grande parte dos grupos de especialistas sobre a adequação do paciente para um tratamento agressivo como quimioterapia, que se baseia na escala de capacidade funcional. Uma escala geralmente usada nos EUA é a escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), variando de 0 a 5, com intervalos de número inteiro representando o aumento da incapacidade.

[Eastern Cooperative Oncology Group performance status]

- 0: totalmente ativo, capaz de realizar todas as atividades pré-doença sem restrições.
- 1: restrito em atividades fisicamente extenuantes, mas pode andar e realizar atividades de natureza leve ou sedentária (por exemplo, trabalho doméstico leve, trabalho no escritório).
- 2: pode andar e tem capacidade total de autocuidado, mas não é capaz de realizar todas as atividades. Ativo durante mais de 50% das horas em que está desperto.
- 3: capacidade de autocuidado apenas limitada, confinado ao leito ou à cadeira mais de 50% das horas em que está desperto.
- 4: totalmente incapacitado. Capacidade de autocuidado inexistente. Totalmente confinado ao leito ou à cadeira.
- 5: morto.

É apropriado não prescrever quimioterapia para pacientes com capacidade funcional ruim, especialmente aqueles com capacidade funcional  $\geq 2$  na escala ECOG e aqueles com malignidades com uma baixa probabilidade de resposta, como ASPD.[30] Devem ser iniciados cuidados de suporte, de preferência sob a supervisão de um médico ou uma equipe de cuidados paliativos.

### Cuidados de suporte

O tratamento voltado especificamente para a malignidade é evitado antes de confirmar o diagnóstico, pois a sensibilidade dos testes diagnósticos pode ser reduzida após o início da terapia citotóxica.

As estratégias iniciais de tratamento têm o objetivo de controlar os sintomas atribuídos ao processo subjacente, como dor ou obstrução local, e o foco deve ser o alívio dos sintomas. O tratamento específico dependerá do sítio envolvido. A investigação diagnóstica deve ser realizada rapidamente para permitir o início da quimioterapia apropriada o quanto antes.[19] Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, náuseas e delírium. Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.

- A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes. O ácido zoledrônico (um bifosfonato) pode ser administrado para dor devido a metástases ósseas.
- A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).
- A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.
- Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar e brônquica). Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

Cuidados de suporte apropriados também devem ser instituídos paralelamente à quimioterapia naqueles que recebem o tratamento, e o quadro clínico deve ser reavaliado com frequência para garantir que os pacientes continuem sendo candidatos adequados ao tratamento. Essa reavaliação tipicamente inclui uma nova história e um novo exame físico para avaliar a capacidade funcional e a tolerância da terapia, com dados laboratoriais básicos para averiguar a função do órgão. Se houver alguma deterioração na capacidade funcional ou se a tolerância da terapia for insatisfatória (seja por relato do paciente ou por um desequilíbrio laboratorial significativo: neutropenia, trombocitopenia ou disfunção renal ou hepática), a quimioterapia deverá ser descontinuada. O tratamento dos sintomas deve continuar conforme necessário.

## Pacientes com >1 metástase

Para a maioria dos pacientes em quem um subtipo clínico-patológico favorável não é identificado, o esquema quimioterápico inicial recomendado é uma combinação de agentes, baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) ou contendo taxano/platina (docetaxel ou paclitaxel com cisplatina ou carboplatina). A análise crítica de vários esquemas estudados em ensaios clínicos é difícil, devido à heterogeneidade do perfil dos pacientes nas séries publicadas, mas a maioria dos esquemas de combinação causa taxas de resposta semelhantes entre 20% a 50% e uma sobrevida mediana semelhante, estimada em 7-11 meses.[38] [39] [40] A maioria dos médicos emprega carboplatina associada a paclitaxel ou carboplatina/cisplatina associada a gencitabina como tratamento de primeira linha, com base nesses dados limitados.

Em pacientes tratados previamente com esquemas que contêm platina, não existe um consenso sobre a terapia de segunda linha apropriada, pois nenhum agente ou combinação única se mostrou benéfica, tanto para taxa de resposta quanto para sobrevida mediana. As decisões sobre a terapia de segunda linha se baseiam na preferência do oncologista ou em outras características do paciente que podem impedir o uso de determinadas classes de medicamentos citotóxicos.

Mulheres com linfadenopatia axilar isolada (com a mama como provável sítio primário)

- As pacientes que apresentam linfadenopatia axilar isolada e adenocarcinoma documentado devem fazer mamografia e ressonância nuclear magnética (RNM) da mama para tentar identificar uma lesão primária de mama. Se esses exames forem negativos e não houver evidência de doença metastática mais disseminada na investigação básica, o tratamento deverá ser voltado para câncer de mama em estágio II (dependendo do número de linfonodos axilares envolvidos) e realizado com intenção curativa. Seria uma terapia locorregional e sistêmica, com mastectomia e remoção axilar, com ou sem radiação local, e quimioterapia adjuvante (geralmente doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel), com terapia-alvo reservada para tumores que expressam receptores estrogênicos ou de progesterona. Não existe um consenso sobre o benefício da radiação local após terapia cirúrgica primária, mas ela é oferecida em muitos centros. No entanto, todas as pacientes devem receber quimioterapia adjuvante.

Mulheres com carcinomatose peritoneal (provável sítio primário no ovário)

- Se a carcinomatose peritoneal tiver características papilares na histologia, será tratada como câncer de ovário em estágio III. Semelhante ao câncer de ovário, o marcador tumoral CA-125 costuma estar elevado, e o tumor tende a ser quimiossensível. Terapia de primeira linha baseada naquela de câncer de ovário FIGO III deve incluir citorredução e quimioterapia sistêmica, geralmente com a combinação taxano/platina. Se uma massa tumoral for evidente, será considerada a citorredução cirúrgica com quimioterapia adjuvante como descrito. Existem cada vez mais evidências de desfechos melhores com quimioterapia intraperitoneal em casos documentados de câncer de ovário,[41] embora isso ainda não possa ser extrapolado para adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD).

Adenocarcinoma indiferenciado com características neuroendócrinas

- Uma minoria significativa de adenocarcinomas pouco diferenciados ou indiferenciados tem características neuroendócrinas identificadas pela avaliação histológica. Esses tumores geralmente não produzem as substâncias bioativas que costumam estar evidentes em pacientes com neoplasias neuroendócrinas bem diferenciadas, como tumores carcinoides ou gastrinomas. Uma pequena série de casos sugere que esse subgrupo é excepcionalmente quimiossensível, e taxas de resposta de mais de 70% foram relatadas com a quimioterapia combinada de cisplatina/etoposídeo.[42] Além disso, em pacientes com um sítio isolado da doença, a terapia local com cirurgia ou radiação deve ser considerada para maximizar a sobrevida em longo prazo.

Adenocarcinoma bem diferenciado com características neuroendócrinas (o provável sítio primário é gastrointestinal)

- Tumores neuroendócrinos incluem tumores de ilhotas, tumores carcinoides e gastrinomas, entre outros. Se for viável, a citorredução cirúrgica ou quimioembolização é preferida como terapia inicial, pois o controle da massa tumoral parece retardar a progressão da doença sistêmica. A quimioterapia tem efetividade variável, dependendo do tipo de tumor subjacente, com tumores de ilhotas exibindo taxas de resposta muito melhores que tumores carcinoides. Existem algumas evidências sugerindo que a terapia voltada aos sintomas com octreotida pode retardar a progressão da doença.[43]

Adenocarcinoma pouco diferenciado da linha média

- Esse subgrupo ocorre com mais frequência em homens mais jovens. Com a melhora dos marcadores imuno-histoquímicos (coloração imuno-histoquímica) nos últimos anos, essa

população está diminuindo, pois mais pacientes são diagnosticados corretamente com tumores de células germinativas ou linfomas atípicos. No entanto, a maioria dos especialistas ainda concorda que pacientes dessa categoria clínico-patológica devem ser avaliados com os marcadores tumorais séricos alfafetoproteína (AFP) e gonadotrofina coriônica humana subunidade beta (beta-hCG), e tratados principalmente com intenção curativa, usando um esquema baseado em cisplatina (bleomicina, etoposídeo e cisplatina - BEP), semelhante ao usado para câncer de testículo de alto risco, e gerando taxas de resposta e sobrevida semelhantes.

- No entanto, se as características clínicas não forem condizentes com um tumor de células germinativas extragonadais, mas o paciente for jovem, um esquema de quimioterapia mais abrangente será recomendado. Deve-se notar que muitos médicos ainda optam por tratar esses pacientes com o esquema BEP padrão. Uma combinação de cisplatina, gencitabina e taxano foi estudada recentemente nesse grupo, gerando taxas de resposta superiores a 60%, mas com menos sobreviventes em longo prazo que o grupo com prováveis tumores de células germinativas.<sup>[44]</sup> As taxas de resposta relativamente sólidas desses tumores provavelmente indicam que eles representam uma forma de tumor de células germinativas que não satisfaz os critérios de diagnóstico atuais.

#### Suspeita de sítio primário na próstata


- Tumores em homens idosos com antígeno prostático específico (PSA) elevado provavelmente são carcinomas de próstata. Uma tentativa de terapia hormonal é indicada, usando um agonista de hormônio liberador de LH (LHRH) para suprimir a produção de testosterona e um antiandrogênio para bloquear a ação da testosterona no nível do receptor.

### Pacientes com uma única lesão metastática

Pacientes que apresentam uma única lesão metastática de sítio primário desconhecido são raros, e o tratamento deve ser individualizado. No entanto, o consenso geral é considerar terapia local definitiva, geralmente cirúrgica, e realizar quimioterapia adjuvante para controlar outros focos metastáticos que ainda não estejam evidentes. Sítios comuns das lesões solitárias incluem o fígado, a glândula adrenal, o cérebro e os ossos. O tratamento varia dependendo do sítio primário suspeito. A coloração de citoqueratina e outros marcadores de coloração imuno-histoquímica ajudam a determinar o provável sítio primário do tumor e, assim, a melhor opção de tratamento. Geralmente, o esquema quimioterápico escolhido terá atividade ampla em vários tipos de tumor, englobando os sítios mais prováveis da doença com essas manifestações, como carcinoma pulmonar ou tumores gastrointestinais ocultos.

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Inicial ( resumo )		
identificação do sítio primário pendente		
	1a	cuidados de suporte
	mais	início da quimioterapia

Agudo ( resumo )		
<b>&gt;1 metástase: subtipo clínico-patológico favorável não identificado</b>		
	1a	quimioterapia
<b>&gt;1 metástase: mulheres com linfadenopatia axilar isolada (provável sítio primário: mama)</b>		
	1a	mastectomia + remoção do linfonodo axilar
	mais	quimioterapia
	mais	cuidados de suporte
	adjunto	radiação
■ com tumor positivo para HER-2	mais	terapia específica
<b>&gt;1 metástase: mulheres com carcinomatose peritoneal (provável sítio primário: ovário)</b>		
■ tumor não volumoso	1a	quimioterapia
	mais	cuidados de suporte
■ tumor volumoso	1a	citorredução cirúrgica + quimioterapia
	mais	cuidados de suporte
<b>&gt;1 metástase: com características neuroendócrinas</b>		
■ indiferenciado: doença disseminada	1a	quimioterapia
	mais	cuidados de suporte
■ indiferenciado: sítio isolado da doença	1a	radiação ou cirurgia local
	mais	cuidados de suporte
■ bem diferenciado: suspeita de sítio primário gastrointestinal	1a	citorredução cirúrgica ou quimioembolização
	mais	cuidados de suporte
	2a	quimioterapia sistêmica
	mais	cuidados de suporte
	3a	octreotida
	mais	cuidados de suporte



Agudo		( resumo )
<b>&gt;1 metástase: adenocarcinoma pouco diferenciado da linha média</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>câncer de células germinativas não confirmado</b></li> <li>■ <b>provável câncer de células germinativas</b></li> </ul>	1a	quimioterapia
	mais	cuidados de suporte
	1a	quimioterapia
	mais	cuidados de suporte
<b>&gt;1 metástase: provável sítio primário na próstata</b>		
	1a	terapia hormonal
	mais	cuidados de suporte
<b>metástase única</b>		
	1a	ressecção cirúrgica local
	mais	cuidados de suporte
	2a	quimioterapia adjuvante
	mais	cuidados de suporte

# Opções de tratamento

## Inicial

### identificação do sítio primário pendente

#### identificação do sítio primário pendente

1a

#### cuidados de suporte

» O tratamento voltado especificamente para a malignidade é evitado antes de confirmar o diagnóstico, pois a sensibilidade dos testes diagnósticos pode ser reduzida após o início da terapia citotóxica.

» As estratégias iniciais de tratamento têm o objetivo de controlar os sintomas atribuídos ao processo subjacente, como dor ou obstrução local. O tratamento específico depende do sítio envolvido.<sup>[19]</sup>

» O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delirium.

» Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor. A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes. A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina). A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.

» Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar e brônquica).

» Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

#### ■ investigações completas e boa capacidade funcional

mais

#### início da quimioterapia

» A quimioterapia é a base do tratamento de adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD), sendo usada com intenção paliativa fora dos subgrupos clínico-patológicos favoráveis.

» Quase todas as classes de agentes quimioterápicos citotóxicos foram avaliadas em pacientes com essa doença. As taxas de resposta são baixas, embora esquemas

## Inicial

de combinação modernos tenham sido mais efetivos, com vários estudos relatando taxas de resposta de até 50%, embora com um número pequeno de pacientes.[35] [36] [37]

» O prognóstico desses pacientes continua sendo sombrio e, mesmo com tratamento, há poucos dados sugerindo sobrevida >2 anos.

» A boa capacidade funcional é considerada como escore do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ou 1. É apropriado não prescrever quimioterapia para pacientes com capacidade funcional ruim (pacientes com capacidade funcional  $\geq 2$  na escala ECOG) e àqueles com malignidades com uma baixa probabilidade de resposta, como ASPD.[30]

» [Eastern Cooperative Oncology Group performance status]

» Devem ser iniciados cuidados de suporte, de preferência sob a supervisão de um médico ou uma equipe de cuidados paliativos.

## Agudo

**>1 metástase: subtipo clínico-patológico favorável não identificado**

1a

**quimioterapia**

**Opções primárias**

» carboplatina

**-ou-**

» cisplatina

**--E--**

» gencitabina

**OU**

» carboplatina

**-e-**

» paclitaxel

» A análise crítica de vários esquemas estudados em ensaios clínicos é difícil, devido à heterogeneidade de perfil dos pacientes nas séries publicadas, mas a maioria dos esquemas de combinação causa taxas de resposta semelhantes de 20% a 50% e uma sobrevida mediana semelhante, estimada em 7 a 11 meses.[38] [39] [40]

» A maioria dos pacientes não será identificada com um subtipo clínico-patológico favorável

## Agudo

e, portanto, não pode ser tratada com um paradigma específico.[34] O esquema quimioterápico inicial recomendado para esses pacientes é uma combinação de agentes baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) ou contendo taxano/platina (docetaxel ou paclitaxel com cisplatina ou carboplatina). A maioria dos médicos emprega carboplatina associada a paclitaxel ou carboplatina/cisplatina associada a gencitabina como tratamento de primeira linha, com base nesses dados limitados.

» Em pacientes tratados previamente com esquemas que contêm platina, não existe um consenso sobre a terapia de segunda linha apropriada, pois nenhum agente ou combinação única se mostrou benéfica, tanto para taxa de resposta quanto para sobrevida mediana. As decisões sobre a terapia de segunda linha se baseiam na preferência do oncologista ou em outras características do paciente que podem impedir o uso de determinadas classes de medicamentos citotóxicos.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**>1 metástase: mulheres com linfadenopatia axilar isolada (provável sítio primário: mama)**

### 1a **mastectomia + remoção do linfonodo axilar**

» As pacientes que apresentam adenopatia axilar isolada e adenocarcinoma documentado devem fazer mamografia e ressonância nuclear magnética (RNM) da mama para tentar identificar uma lesão primária de mama.

» Se esses exames forem negativos e não houver evidência de doença metastática mais disseminada na investigação básica, o tratamento deverá ser voltado para câncer de mama em estágio II (dependendo do número de linfonodos axilares envolvidos) e realizado com intenção curativa.

» Em função da falta de dados, não existe um esquema de tratamento definido para manejo apropriado da doença axilar. A remoção do linfonodo axilar e a amostragem de linfonodos axilares com radiação subsequente nas axilas provavelmente são equivalentes.

### mais **quimioterapia**

## Agudo

### Opções primárias

- » doxorrubicina
- e-
- » ciclofosfamida
- e-
- » paclitaxel

» O paclitaxel é administrado com doxorrubicina e ciclofosfamida.[45]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### mais cuidados de suporte

» O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delirium.

» Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.

» A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.

» A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).

» A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.

» Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar e brônquica).

» Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

### adjunto radiação

» A radiação é administrada na parede torácica e/ou nas axilas, após intervenção cirúrgica, dependendo das características biológicas do tumor.

### mais terapia específica

#### Opções primárias

- » trastuzumabe

■ com tumor positivo para HER-2

mais

## Agudo

» As diretrizes atuais recomendam um ciclo de tratamento de 52 semanas para tumores positivos para o receptor do fator de crescimento epidérmico HER-2. Aprovado para uso somente em pacientes com tumores positivos para HER-2.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**>1 metástase: mulheres com carcinomatose peritoneal (provável sítio primário: ovário)**

■ tumor não volumoso

1a

**quimioterapia**

**Opções primárias**

» **cisplatina**

**-ou-**

» **carboplatina**

**--E--**

» **paclitaxel**

**-ou-**

» **docetaxel**

» Se a carcinomatose peritoneal tiver características papilares na histologia, será tratada como câncer de ovário em estágio III. Semelhante ao câncer de ovário, o marcador tumoral CA-125 costuma estar elevado, e o tumor tende a ser quimiossensível.

» Terapia de primeira linha baseada na de câncer de ovário FIGO III deve incluir citorredução e quimioterapia sistêmica, geralmente com a combinação taxano/platina.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**mais**

**cuidados de suporte**

» O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delirium.

» Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.

» A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.

## Agudo

## ■ tumor volumoso

1a

» A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).

» A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.

» Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar e brônquica).

» Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

**citorredução cirúrgica + quimioterapia****Opções primárias**

» citorredução cirúrgica

--E--

» cisplatina

-ou-

» carboplatina

--E--

» paclitaxel

-ou-

» docetaxel

» Se uma massa tumoral for evidente, será considerada a citorredução cirúrgica com quimioterapia adjuvante.

» Existem cada vez mais evidências de desfechos melhores com quimioterapia intraperitoneal em casos documentados de câncer de ovário, embora isso ainda não possa ser extrapolado para ASPD.<sup>[41]</sup>

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

**cuidados de suporte**

» O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delirium.

» Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.

» A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.



## Agudo

» A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).

» A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.

» Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar e brônquica).

» Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

### >1 metástase: com características neuroendócrinas

- indiferenciado: doença disseminada

1a

#### quimioterapia

##### Opções primárias

» [cisplatina](#)

-e-

» [etoposídeo](#)

» Uma minoria significativa de adenocarcinomas pouco diferenciados ou indiferenciados tem características neuroendócrinas identificadas pela avaliação histológica.

» Esses tumores geralmente não produzem as substâncias bioativas que costumam estar evidentes em pacientes com neoplasias neuroendócrinas bem diferenciadas, como tumores carcinoides ou gastrinomas.

» Uma pequena série de casos sugere que esse subgrupo é excepcionalmente quimiossensível, e taxas de resposta de mais de 70% foram relatadas com a quimioterapia combinada de cisplatina/etoposídeo.<sup>[42]</sup>

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

#### cuidados de suporte

» O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delirium.

» Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.

## Agudo

### ■ indiferenciado: sítio isolado da doença

#### 1a radiação ou cirurgia local

- » A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.
- » A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).
- » A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.
- » Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar e brônquica).
- » Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

#### mais cuidados de suporte

- » Em pacientes com um sítio isolado da doença, a terapia local com cirurgia ou radiação deve ser considerada para maximizar a sobrevida em longo prazo.
- » O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delirium.
- » Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.
- » A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.
- » A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).
- » A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.
- » Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar e brônquica).
- » Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar,

## Agudo

■ bem diferenciado:  
suspeita de sítio primário  
gastrointestinal

1a

com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

### citorredução cirúrgica ou quimioembolização

» Se for viável, a citorredução cirúrgica ou quimioembolização é preferida como terapia inicial, pois o controle da massa tumoral parece retardar a progressão da doença sistêmica.

» A quimioembolização é uma terapia direcionada para o fígado em que uma variedade de agentes quimioterápicos é administrada diretamente na área do tumor por um cateter de acesso vascular.

» O medicamento é mantido em altas concentrações na região desejada pela formulação com moléculas lipídes.

mais

### cuidados de suporte

» O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delírium.

» Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.

» A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.

» A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).

» A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.

» Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar ou brônquica).

» Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

2a

### quimioterapia sistêmica

#### Opções primárias

» [dacarbazina](#)

OU

## Agudo

» fluorouracil

**ou**

» estreptozocina

**ou**

» doxorrubicina

» A quimioterapia tem efetividade variável, dependendo do tipo de tumor subjacente, com tumores de ilhotas exibindo taxas de resposta muito melhores que tumores carcinoides.

» Somente taxas de resposta modestas com monoterapia.

» As taxas de resposta são melhores com terapias combinadas, mas toxicidades significativamente maiores podem limitar as opções de tratamento. Pouquíssimos ensaios clínicos randomizados realizados nessa população.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### **mais cuidados de suporte**

» O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delírium.

» Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.

» A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.

» A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).

» A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.

» Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar ou brônquica).

» Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar,

## Agudo

3a

com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

**octreotida****Opções primárias**

» octreotida

» Existem algumas evidências sugerindo que a terapia voltada aos sintomas com octreotida pode retardar a progressão da doença.[43]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

**cuidados de suporte**

» O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delirium.

» Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.

» A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.

» A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).

» A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.

» Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar ou brônquica).

» Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

**>1 metástase: adenocarcinoma pouco diferenciado da linha média**

■ **câncer de células germinativas não confirmado**

1a

**quimioterapia****Opções primárias**

» cisplatina

-ou-

» carboplatina

--E--

## Agudo

» gencitabina

--E--

» paclitaxel

-ou-

» docetaxel

» Se as características clínicas não forem condizentes com um tumor de células germinativas extragonadais, mas forem condizentes com adenocarcinoma pouco diferenciado, será recomendado um esquema de quimioterapia abrangente.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

**cuidados de suporte**

» O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delirium.

» Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.

» A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.

» A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).

» A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.

» Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar ou brônquica).

» Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

■ provável câncer de células germinativas

1a

**quimioterapia****Opções primárias**

» cisplatina

-e-

» etoposídeo

-e-

» bleomicina

## Agudo

» A maioria dos especialistas concorda que os pacientes dessa categoria clínico-patológica devem ser avaliados com os marcadores tumorais séricos alfafetoproteína (AFP) e gonadotrofina coriônica humana subunidade beta (beta-hCG) e tratados principalmente com intenção curativa, usando um esquema baseado em cisplatina (bleomicina, etoposídeo e cisplatina), semelhante ao usado para câncer de testículo de alto risco.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### mais cuidados de suporte

» O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delirium.

» Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.

» A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.

» A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).

» A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.

» Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar ou brônquica).

» Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

## >1 metástase: provável sítio primário na próstata

### 1a terapia hormonal

#### Opções primárias

» leuprorrelina

-ou-

» goserrelina

--E--

» flutamida



## Agudo

-ou-

» bicalutamida

» Uma tentativa de terapia hormonal é indicada, usando um agonista de hormônio liberador de LH (LHRH) para suprimir a produção de testosterona e um antiandrogênio para bloquear a ação da testosterona no nível do receptor.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

**cuidados de suporte**

» O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delirium.

» Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.

» A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.

» A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).

» A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.

» Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar ou brônquica).

» Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

## metástase única

1a

**ressecção cirúrgica local**

» Pacientes que apresentam uma única lesão metastática de sítio primário desconhecido são raros, e o tratamento deve ser individualizado.

» Sítios comuns das lesões solitárias incluem o fígado, a glândula adrenal, o cérebro e os ossos.

mais

**cuidados de suporte**

## Agudo

- » O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delirium.
- » Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.
- » A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.
- » A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).
- » A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.
- » Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar ou brônquica).
- » Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

### 2a quimioterapia adjuvante

- » Voltada para o provável sítio primário. Usada para controlar os focos metastáticos que ainda não estão evidentes.
- » O tratamento varia dependendo do sítio primário suspeito. A coloração com citoqueratina e outros marcadores imuno-histoquímicos ajudam a determinar o provável sítio primário do tumor e, assim, a melhor opção de tratamento.
- » Geralmente, o esquema quimioterápico escolhido terá atividade ampla em vários tipos de tumor, englobando os sítios mais prováveis da doença com essas manifestações, como carcinoma pulmonar ou tumores gastrointestinais ocultos.
- » Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### mais cuidados de suporte

- » O foco deve ser o alívio dos sintomas. Sintomas típicos que requerem atenção incluem fadiga, depressão, anorexia, náuseas e delirium.

## Agudo

- » Estratégias de controle de dor podem variar de acordo com o sítio e a característica da dor.
- » A dor óssea geralmente requer tratamento com um analgésico opioide, um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), um corticosteroide ou uma combinação adequada desses agentes.
- » A dor neuropática pode responder à terapia com anticonvulsivante (gabapentina) ou antidepressivo (nortriptilina).
- » A dor local pode ser tratada com terapias locais, como bloqueios de nervos regionais ou radioterapia.
- » Sintomas obstrutivos relacionados à massa tumoral ou inflamação localizada são comuns (por exemplo, obstrução intestinal, biliar ou brônquica).
- » Eles devem ser tratados de modo agressivo, usando uma abordagem multidisciplinar, com intervenção cirúrgica, radiação local e medicamentos, conforme apropriado.

## Novidades

### Quimioterapia específica

Nenhum novo agente foi aprovado para uso em adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) nos últimos anos. Muitos agentes quimioterápicos específicos desenvolvidos recentemente mostram uma promessa significativa no tratamento de adenocarcinoma de sítio primário conhecido, e dados publicados recentemente sugerem uma possível eficácia em pacientes com ASPD,[46] embora estudos confirmatórios sejam necessários. A escolha de opções de tratamento específicas se baseia na provável similaridade biológica das células tumorais de ASPD e de outras formas de adenocarcinoma. Muitos subtipos de adenocarcinoma compartilham vias de proliferação e angiogênese, oferecendo alvos terapêuticos promissores, como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Como ocorre com muitos outros paradigmas de tratamento, a terapia mais efetiva pode incorporar combinações de agentes específicos e medicamentos citotóxicos clássicos.

## Recomendações

### Monitoramento

Não existem parâmetros específicos a serem monitorados em adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD), além da reavaliação padrão do paciente dependendo do protocolo de tratamento empregado, como acontece em muitas outras malignidades.<sup>[51]</sup> No entanto, marcadores tumorais (por exemplo, antígeno carcinoembrionário [CEA] e C19-9) podem ser usados para avaliar a resposta ao tratamento em alguns pacientes. Entretanto, marcadores tumorais basais não são recomendados em todos os pacientes, devido à sua relativa falta de especificidade.

Em geral, pacientes que recebem quimioterapia serão reavaliados periodicamente com uma nova história médica, um novo exame físico e novos exames laboratoriais ou de imagem dedicados que permitirão avaliar a resposta ao tratamento e orientar decisões subsequentes. Esses estudos laboratoriais e imagiológicos serão da mesma modalidade usada para fazer a avaliação inicial da extensão da doença, como o nível do marcador tumoral sérico ou as dimensões de um foco metastático na tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM).

Exames invasivos não costumam ser empregados para monitorar pacientes durante ou após o tratamento.

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser incentivados a relatar qualquer mudança nos sintomas, sejam eles submetidos ou não a tratamento ativo, pois essas informações podem alterar as recomendações terapêuticas. Como o ASPD tem um prognóstico desfavorável, os pacientes devem ser ativamente envolvidos nas decisões de tratamento, e a qualidade de vida deve ser fundamental nessas decisões.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>neutropenia induzida por quimioterapia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
<p>É um efeito colateral muito comum de muitos agentes quimioterápicos e ocorre em decorrência de danos diretos a células precursoras na medula óssea.</p> <p>Os médicos devem ter conhecimento dessa complicação e instruir o paciente a relatar qualquer episódio de febre durante o período de neutropenia. Se ocorrer febre, a antibioticoterapia empírica deverá ser iniciada com base nas diretrizes microbiológicas locais.</p>		
<b>náuseas induzidas por quimioterapia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Algumas classes de agentes quimioterápicos induzem náuseas na maioria dos pacientes, com compostos de platina e taxanos sendo os principais desencadeantes.</p> <p>Náuseas e vômitos costumam ter curta duração e podem ser minimizados ou controlados com agentes antieméticos profiláticos, especificamente das classes de antagonista de 5-HT3 e antagonista do receptor de neurocinina-1 (NK-1). Corticosteroides são particularmente efetivos no controle de náuseas de início tardio e náuseas antecipatórias.</p>		
<b>anemia induzida por quimioterapia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Agentes estimuladores da eritropoese (AEEs) são muito usados para combater a anemia induzida por quimioterapia. Não existem diretrizes fixas quanto à dosagem ou aos níveis desejados de hemoglobina, embora a maioria dos médicos considere seu uso em pacientes com níveis de hemoglobina &lt;100 g/L (&lt;10 g/dL).</p> <p>Há evidências sugerindo uma redução na sobrevida global em pacientes com câncer tratados com AEEs, mas esses estudos não foram controlados. Transfusões de sangue são empregadas quando a correção mais rápida da anemia é necessária.</p>		
<b>neurotoxicidade induzida por quimioterapia</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Algumas classes de agentes quimioterápicos, geralmente compostos de platina e taxanos, podem causar neurotoxicidade significativa: neuropatia periférica ou perda auditiva em caso de medicamentos à base de platina.</p> <p>Os sintomas podem ser temporários, mas os médicos devem tomar cuidado para não repetir a exposição aos agentes desencadeantes, pois os efeitos podem se tornar permanentes e debilitantes. Deve-se lembrar que esses agentes geralmente são usados com intenção paliativa em adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD), de modo que é de extrema importância evitar efeitos colaterais induzidos pelo tratamento.</p>		

## Prognóstico

O prognóstico para pacientes com adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD) é desfavorável, pois a maioria dos tumores é refratária aos agentes quimioterápicos atuais.<sup>[47]</sup> Exceto pelos subgrupos de pacientes com biologia favorável e resposta à terapia, a sobrevida mediana para pacientes com ASPD é de 3 a 4 meses, aumentando para 6 a 11 meses com quimioterapia combinada em algumas populações.<sup>[1]</sup>

As taxas de sobrevida de 1 e 5 anos registradas geralmente são <25% e <10%, respectivamente, embora mesmo essas estimativas possam ser otimistas, pois a pesquisa de desfechos não costuma diferenciar subgrupos. Assim, essas estatísticas de sobrevida podem incluir pacientes com características conhecidas de prognóstico favorável.

Em pacientes que fazem quimioterapia, a sobrevida mediana é prolongada em um número significativo, conforme observado. No entanto, o ASPD quase invariavelmente volta a ocorrer com relativa rapidez, e as opções de tratamento de segunda linha geralmente são inefetivas, embora investigações estejam em andamento.[46] É fundamental implementar cuidados de suporte apropriados para todos os pacientes com ASPD a fim de tratar as complicações relacionadas ao tratamento e à doença.

## Características prognósticas específicas

Vários fatores de importância prognóstica foram identificados na análise multivariada de estudos retrospectivos de ASPD.[48] Fatores associados à melhora da sobrevida incluíram envolvimento de linfonodos e características neuroendócrinas na histologia. Fatores associados à sobrevida desfavorável incluíram capacidade funcional insatisfatória, sexo masculino, metástases em vários sítios, comprometimento hepático, comprometimento adrenal, lactato desidrogenase (LDH) elevada no diagnóstico e histologia clara de adenocarcinoma.

- Em pacientes do sexo feminino com provável sítio primário na mama, as taxas de resposta e a sobrevida são equivalentes às observadas em câncer de mama em estágio II, sendo que o número de linfonodos envolvidos é considerado um fator prognóstico crítico.[49]
- Em pacientes com provável sítio primário no ovário, remissões em longo prazo são possíveis, em torno de 15%.[50]
- Em adenocarcinomas indiferenciados com características neuroendócrinas, o prognóstico é favorável com tratamento precoce antes que ocorra disfunção dos órgãos, pois muitos casos de tumor neuroendócrino bem diferenciado exibem comportamento biológico indolente.
- Em casos de metástase hepática ou derrames pleurais malignos, o prognóstico é muito desfavorável, embora estes sejam os padrões mais comuns de disseminação metastática em pacientes com ASPD.
- Em homens com provável sítio primário na próstata, o prognóstico é favorável se a terapia induzir uma supressão de antígeno prostático específico (PSA).



## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2015

#### Metastatic malignant disease of unknown primary origin in adults: diagnosis and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2010

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: occult primary

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2015

#### Metastatic malignant disease of unknown primary origin in adults: diagnosis and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2010

#### Control of pain in adults with cancer

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2008

### América do Norte

#### NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: occult primary

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

## Recursos online

---

1. [Eastern Cooperative Oncology Group performance status](#) (*external link*)
-

## Artigos principais

- Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer*. 2004;100:1776-1785. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003;39:1990-2005. [Resumo](#)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: occult primary (cancer of unknown primary). [Texto completo](#)
- Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, et al. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res*. 2005;11:3766-3772. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Diggs CH. Cancer of unknown primary site. Deciding how far to carry evaluation. *Postgrad Med*. 1989;86:186-191. [Resumo](#)
- Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med*. 1986;104:547-553. [Resumo](#)
- Culine S, Lortholary A, Voigt JJ, et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study - trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAP1 01). *J Clin Oncol*. 2003;21:3479-3482. [Resumo](#)
- Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1994;12:1272-1280. [Resumo](#)

## Referências

1. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer*. 2004;100:1776-1785. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:277-300. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1995;75:353-356. [Resumo](#)
4. Coates M, Armstrong B. Cancer in New South Wales. Incidence and mortality 1994. Sydney: NSW Cancer Council; 1997.
5. Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ*. 1992;120:45-173. [Resumo](#)
6. Neumann G. The impact of cancer with unspecified site. *Off Gesundheitswes*. 1988;50:13-19.

7. Naresh KN. Do metastatic tumours from an unknown primary reflect angiogenic incompetence of the tumour at the primary site?-a hypothesis. *Med Hypotheses*. 2002;59:357-360. [Resumo](#)
8. Van't Veer LJ, Weigelt B. Road map to metastasis. *Nat Med*. 2003;9:999-1000. [Resumo](#)
9. Kang Y, Siegel PM, Shu W, et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell*. 2003;3:537-549. [Resumo](#)
10. Hedley DW, Leary JA, Kirsten F. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: abnormalities of cellular DNA content and survival. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985;21:185-189. [Resumo](#)
11. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003;39:1990-2005. [Resumo](#)
12. Su AI, Welsh JB, Sapinoso LM, et al. Molecular classification of human carcinomas by use of gene expression signatures. *Cancer Res*. 2001;61:7388-7393. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Leader M, Patel J, Makin C, et al. An analysis of the sensitivity and specificity of the cytokeratin marker CAM 5.2 for epithelial tumours. Results of a study of 203 sarcomas, 50 carcinomas and 28 malignant melanomas. *Histopathology*. 1986;10:1315-1324. [Resumo](#)
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: occult primary (cancer of unknown primary). [Texto completo](#)
15. Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, et al. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res*. 2005;11:3766-3772. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Anderson GG, Weiss LM. Determining tissue of origin for metastatic cancers: meta-analysis and literature review of immunohistochemistry performance. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2010;18:3-8. [Resumo](#)
17. Pentheroudakis G, Greco FA, Pavlidis N. Molecular assignment of tissue of origin in cancer of unknown primary may not predict response to therapy or outcome: a systematic literature review. *Cancer Treat Rev*. 2009;35:221-227. [Resumo](#)
18. Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer*. 2007;43:2026-2036. [Resumo](#)
19. Diggs CH. Cancer of unknown primary site. Deciding how far to carry evaluation. *Postgrad Med*. 1989;86:186-191. [Resumo](#)
20. Latief KH, White CS, Protopapas Z, et al. Search for a primary lung neoplasm in patients with brain metastasis: is the chest radiograph sufficient? *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168:1339-1344. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009;19:731-744. [Texto completo](#) [Resumo](#)

22. Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, et al. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2006;50:15-22. [Resumo](#)
23. Sève P, Billotey C, Broussolle C, et al. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. Cancer. 2007;109:292-299. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Monzon FA, Koen TJ. Diagnosis of metastatic neoplasms: molecular approaches for identification of tissue of origin. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:216-224. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Bender RA, Erlander MG. Molecular classification of unknown primary cancer. Semin Oncol. 2009;36:38-43. [Resumo](#)
26. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;151:716-726. [Resumo](#)
27. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology. 2004;233:830-849. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Kupesic S, Plavsic BM. Early ovarian cancer: 3-D power Doppler. Abdom Imaging. 2006;31:613-619. [Resumo](#)
29. Della-Fiorentina SA, Jaworski RC, Crandon AJ, et al. Primary peritoneal carcinoma: a treatable subset of patients with adenocarcinoma of unknown primary. Aust N Z J Surg. 1996;66:124-125. [Resumo](#)
30. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29:1024-1030. [Resumo](#)
31. Wei S, Said-Al-Naief N, Hameed O. Estrogen and progesterone receptor expression is not always specific for mammary and gynecologic carcinomas: a tissue microarray and pooled literature review study. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2009;17:393-402. [Resumo](#)
32. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2005;48:386-399. [Resumo](#)
33. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655. [Resumo](#)
34. Amela EY, Lauridant-Philippin G, Cousin S, et al. Management of "unfavourable" carcinoma of unknown primary site: synthesis of recent literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;84:213-223. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. Ann Intern Med. 1986;104:547-553. [Resumo](#)

36. Sporn JR, Greenberg BR. Empirical chemotherapy for adenocarcinoma of unknown primary tumor site. *Semin Oncol.* 1993;20:261-267. [Resumo](#)
37. Culine S, Lortholary A, Voigt JJ, et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study - trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAP1 01). *J Clin Oncol.* 2003;21:3479-3482. [Resumo](#)
38. Dowell JE, Garrett AM, Shyr Y, et al. A randomized phase II trial in patients with carcinoma of an unknown primary site. *Cancer.* 2001;91:592-597. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Ann Oncol.* 2000;11:211-215. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Golfopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G, et al. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009;35:570-573. [Resumo](#)
41. Rao G, Crispens M, Rothenberg ML. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: overview and perspective. *J Clin Oncol.* 2007;25:2867-2872. [Resumo](#)
42. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. A newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med.* 1988;109:364-371. [Resumo](#)
43. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al. Octreotide acetate long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors pretreated with lanreotide. *Ann Oncol.* 2000;11:1127-1130. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Greco FA, Burris HA 3rd, Litchy S, et al. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network study. *J Clin Oncol.* 2002;20:1651-1656. [Resumo](#)
45. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1663-1671. [Errata in: *N Engl J Med.* 2008;359:106; *N Engl J Med.* 2009;360:1685.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2007;25:1747-1752. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, et al. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer.* 2002;38:409-413. [Resumo](#)
48. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol.* 1994;12:1272-1280. [Resumo](#)
49. Hayes DF. Prognostic and predictive factors revisited. *Breast.* 2005;14:493-499. [Resumo](#)

50. Kennedy AW, Markman M, Webster KD, et al. Experience with platinum-paclitaxel chemotherapy in the initial management of papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol.* 1998;71:288-290. [Resumo](#)
51. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer.* 2006;42:1031-1039. [Resumo](#)

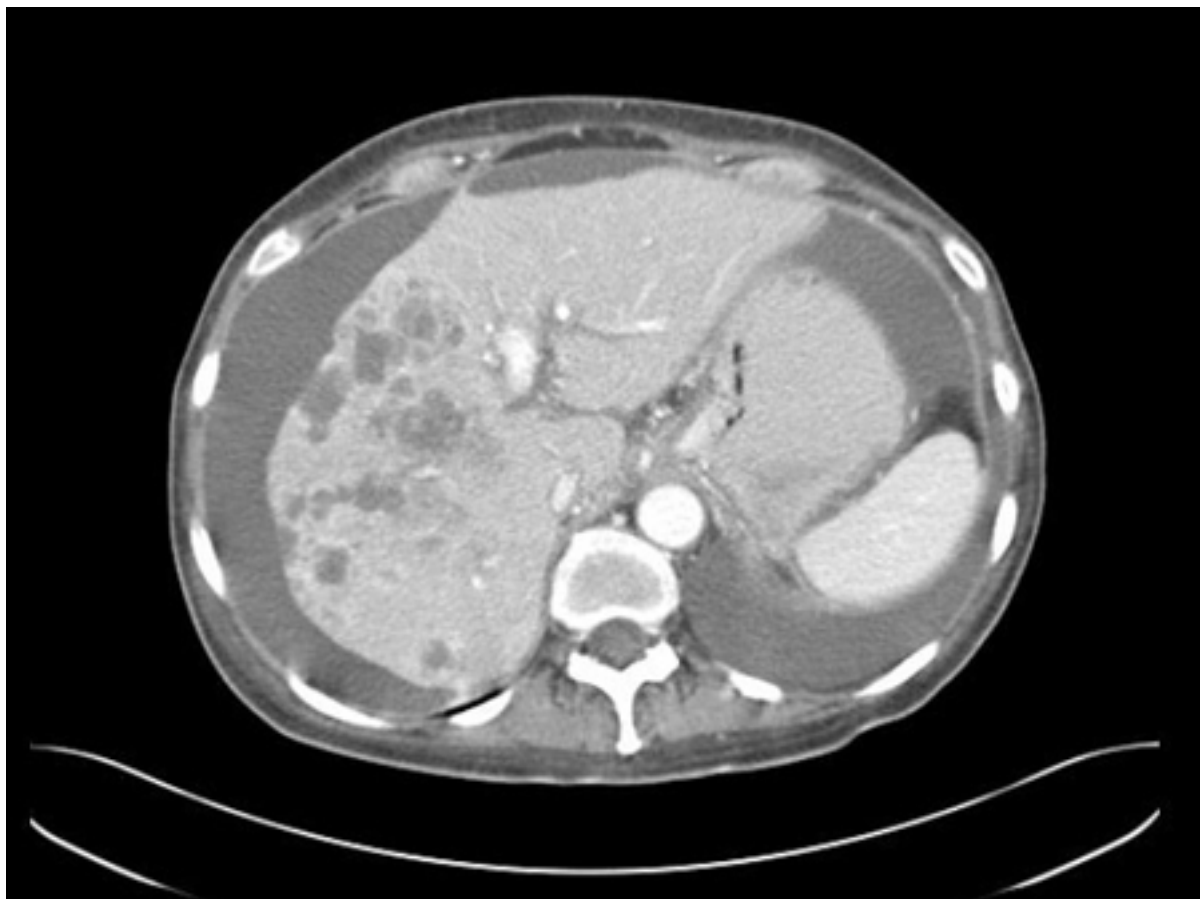


## Imagens



*Figura 1: Radiografia torácica anteroposterior (AP) revelando um grande derrame pleural direito e uma veia jugular interna direita Medi-Port; o teste citológico do líquido pleural revelou adenocarcinoma, mas um sítio primário não foi identificado durante a investigação de rotina; imagens adicionais revelaram linfadenopatia mediastinal, e a quimioterapia foi iniciada*

*Do acervo pessoal do Dr. D. Cosgrove*



*Figura 2: Tomografia computadorizada (TC) abdominal com contraste intravenoso (IV), revelando diversas lesões com realce no lobo hepático direito, com ascite associada; a biópsia percutânea de uma dessas lesões revelou adenocarcinoma, mas nenhum sítio primário foi identificado durante a investigação de rotina: uma manifestação típica de adenocarcinoma de sítio primário desconhecido (ASPD)*

*Do acervo pessoal do Dr. D. Cosgrove*



*Figura 3: Tomografia computadorizada (TC) abdominal com contraste intravenoso (IV), revelando diversas lesões hepáticas com realce nos dois lobos hepáticos; a biópsia percutânea de uma lesão do lobo direito revelou adenocarcinoma*

*Do acervo pessoal do Dr. D. Cosgrove*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Ross C. Donehower, MD, FACP**

Director

Division of Medical Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: RCD declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Ross C. Donehower would like to gratefully acknowledge Dr David Cosgrove and Dr Hatim Hussain, previous contributors to this monograph. DC and HH declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Nikhil Khushalani, MD**

Assistant Professor

Department of Medicine, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY

DIVULGAÇÕES: NK declares that he has no competing interests.

---

**Zelig Tochner, MD**

Associate Professor

Radiation Oncology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: ZT declares that he has no competing interests.

---

**Justin Stebbing, MA, MRCP, MRCPath, PhD**

Consultant Medical Oncologist/Senior Lecturer

Department of Medical Oncology, Imperial College/Imperial Healthcare NHS Trust, Charing Cross Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: JS declares that he has no competing interests.